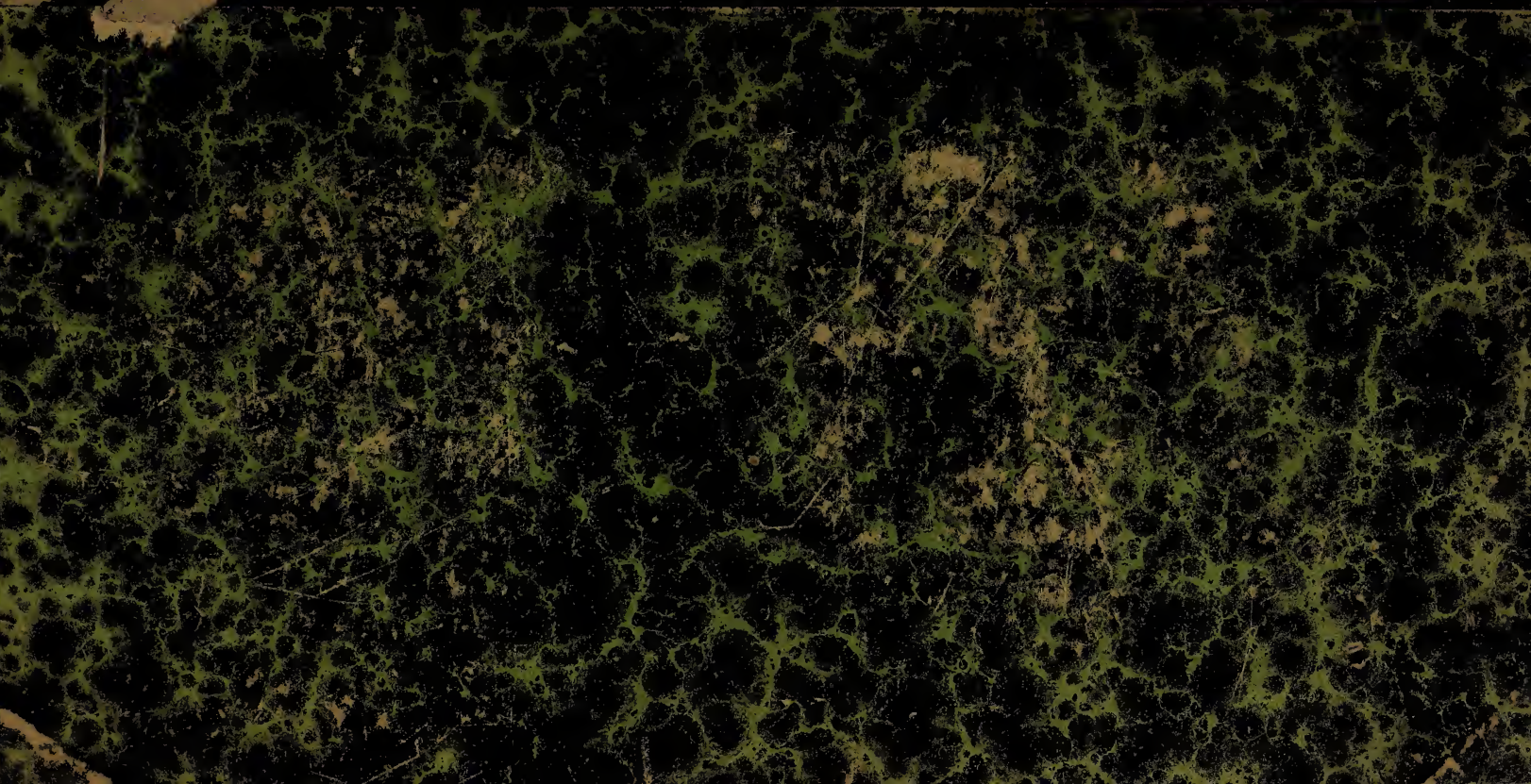
UNIVERSITY OF TORONTO
3 1761 01054062 3



AVANT-PROPOS

Ce n'est pas une étude complète de la cocaïne que je veux faire ici. Toutes les expériences que je vais exposer, au contraire, ne portent que sur un point de cette étude, celui qui a trait à son mode d'action.

Conduit par mes recherches sur les leucocytes à faire jouer un certain rôle à ces éléments, j'ai essayé, en partant de cette idée, de pénétrer ce mode d'action et d'en saisir le mécanisme intime. J'ai tenté d'expliquer ainsi d'abord les deux genres de mort par la cocaïne, puis sa propriété thérapeutique la mieux établie, sa propriété anesthésique ; et exposer ce mode d'action, tel est, en ce qui concerne la cocaïne, l'unique but de ce travail.

Mais, de plus, ces expériences ayant établi le rôle important que le leucocyte peut acquérir dans certaines actions toxiques et médicamenteuses, j'ai tenu à appeler l'attention du monde médical sur cet élément à ce nouveau point de vue. Il est très

probable, en effet, que si réellement la cocaïne exerce ces diverses actions, surtout par l'intermédiaire du leucocyte, cet agent thérapeutique ne doit pas être le seul ayant une action sur cet élément ; et ainsi une voie nouvelle se trouve ouverte à la thérapeutique et à la toxicologie. C'est là un fait dont je crois inutile de faire ressortir l'importance. Le leucocyte, qui joue déjà un rôle si considérable dans le groupe nombreux des maladies microbiennes, qui probablement intervient également dans l'origine de l'hématie, verrait ainsi son importance encore augmentée, s'il était démontré qu'un certain nombre d'agents physiques et chimiques non seulement ont une action sur lui, mais même une *action élective* à ce point que c'est par cette action élective que doivent être expliquées la plupart de leurs propriétés toxiques et médicamenteuses. Or, cette action élective me semble dès maintenant démontrée, au moins pour les hautes ainsi que pour les basses températures; et je pense qu'en ce qui concerne la cocaïne, elle ressortira évidente de ce travail.

Qu'il me soit permis, ensuite, de faire remarquer que la connaissance des différents agents possédant une certaine action sur les leucocytes, même lorsqu'elle n'est pas élective, ne nous intéresse pas seulement au point de vue de la pathologie propre de ces agents (froid, chaleur, cocaïne), mais aussi au point de vue de toute la pathologie microbienne.

Parmi ces agents, en effet, il en est qui augmentent l'énergie des leucocytes, et d'autres qui la diminuent. Je crois avoir établi que l'iodoforme est parmi les premiers et le bichlorure de mercure parmi les seconds. Or, la lutte des leucocytes contre le microbe lui-même ou ses produits intervenant plus ou moins dans toutes les maladies microbiennes, on voit tout l'intérêt qu'il peut y avoir à connaître ces divers agents. On peut dire que c'est là désormais une partie importante de la thérapeutique de ces maladies, et que l'étude de ces agents s'impose par conséquent dès maintenant au corps médical.

Enfin, après avoir démontré expérimentalement et anatomiquement l'hypothèse que j'avais faite pour expliquer l'action anesthésique de la cocaïne, et pour la vérifier, je l'ai appliquée à d'autres anesthésiques ; et elle s'est trouvée confirmée avec la même netteté. J'ai même pu, guidé par elle et comme nouvelle vérification, découvrir cette propriété chez d'autres substances, chez lesquelles elle n'était pas soupçonnée. Enfin tous ces faits se confirmant successivement l'un l'autre, m'ont conduit, à propos des anesthésiques, à quelques vues d'ensemble qui me paraissent mériter d'être connues.

Ainsi ce travail a pour but :

D'abord d'établir que la cocaïne exerce ses diverses actions en grande partie par l'intermédiaire des leucocytes ;

Ensuite, de démontrer qu'il existe réellement des

agents chimiques ayant une action élective sur ces éléments ;

Enfin, de présenter relativement aux anesthésiques sinon une loi, une hypothèse générale, tout au moins certaines vues d'ensemble.

Ce travail étant exclusivement consacré à l'exposé de mes expériences, et la voie dans laquelle les circonstances m'ont engagé étant toute nouvelle, ce n'est que rarement que j'aurai à citer les travaux de mes devanciers. Toutefois, je tiens à le dire dès maintenant, la lecture de ces travaux m'a été des plus utiles, et je leur rends pleine justice. Mes expériences, du reste, n'ont fait souvent que les confirmer. Seule l'explication a changé.

On trouvera plus loin la liste de la plupart des travaux ayant trait au mode d'action de la cocaïne. Je les ai donnés dans l'ordre chronologique. Je me propose, du reste, lorsque l'explication que je vais donner sera exposée, de faire voir comment les principales expériences de mes divers devanciers peuvent être interprêtées. Ce ne sera pas là, je crois, du reste, la partie la moins intéressante de ce travail. Il est évident, en effet, que pour qu'une hypothèse puisse être acceptée, il faut qu'elle puisse être appliquée à tous les faits connus. Mais, bien entendu, ces explications ne pourront être données qu'après l'exposé de mes recherches.

Toutefois, je crois utile avant d'aborder cet exposé

de rappeler rapidement les diverses théories qui ont été proposées jusqu'à présent pour expliquer cette même action.

Ces théories sur l'action de la cocaïne s'adressent plus à l'anesthésie qu'à la toxicité; et, de plus, il est difficile de passer de la première à la seconde. Rien ne nous explique, en effet, comment la cocaïne que l'on peut administrer par la voie digestive à une dose encore assez élevée, est si dangereuse en injections hypodermiques. Quant aux théories de l'anesthésie deux seulement restent en présence.

La première, exposée et défendue avec talent surtout par Laborde, Laffont, etc., est celle du *curare sensitif*. D'après cette théorie, la cocaïne aurait une action élective sur les extrémités nerveuses sensitives, de même que le curare en a une sur la plaque motrice. La terminaison nerveuse sensitive serait son élément histologique d'élection. Nous le voyons, comme dans l'hypothèse que je vais exposer, il s'agit ici d'une action élective de la cocaïne; mais, au lieu d'avoir pour élément histologique électif le leucocyte, il s'agirait de la terminaison nerveuse sensitive.

Cette hypothèse, de certains agents exerçant leur action sur les extrémités sensitives, étant donné qu'il était prouvé que d'autres l'exercent sur les plaques motrices, il faut l'avouer, s'imposait à l'es-

prit de recherche ; et sa démonstration, à laquelle on a cru tout d'abord, semblait n'être que la confirmation d'un fait physiologique que l'on devait prévoir. Par cela seul, en effet, qu'il y a des substances agissant sur une des extrémités de l'arc nerveux, ne devait-on pas supposer qu'il peut y en avoir qui agissent sur l'autre ? Cette hypothèse, du reste, je me hâte de le dire, au moment où elle fut exposée, n'était plus seulement une intuition vague, une simple vue théorique de l'esprit, elle avait pour elle des expériences, qu'en ce moment on a pu, avec une certaine raison, considérer comme démonstratives. La principale est la suivante :

Si l'on injecte de la cocaïne sous les téguments d'un membre inférieur, la peau de ce membre inférieur perd sa sensibilité, tandis que les divers nerfs de ce membre conservent leur double conductibilité. L'excitation de ces nerfs, d'une part, fait contracter les muscles de ce membre, et, de plus, même les muscles du côté opposé et du tronc. Au contraire, l'excitation des téguments reste sans effet. Il semble donc bien que c'est l'extrémité sensitive nerveuse seule qui est atteinte. Ni les muscles, ni la double conductibilité nerveuse ne le sont.

Ce sont là des résultats indéniables ; je les ai retrouvés, avec cette même netteté, après les injections hypodermiques et aussi après les injections intra-artérielles.

Quelle que soit donc l'explication que l'on puisse

donner de ces expériences, leur résultat n'en est pas moins certain ; et il reste ainsi bien démontré que l'on peut, par la cocaïne, faire disparaître la sensibilité cutanée, sans toucher aux propriétés des muscles et des troncs nerveux.

On comprend donc qu'après ces expériences, Laborde et Laffont aient émis l'hypothèse d'une action élective sur les terminaisons nerveuses sensitives.

Mais d'autres expériences, non moins nettes, sont venues établir, à leur tour, l'action de la cocaïne soit sur les troncs, soit sur les centres nerveux.

Kochs, Alms, Mosso Fr. Franck, etc., d'une part ont fait voir qu'en faisant pénétrer de la cocaïne, par un procédé quelconque, dans un tronc nerveux, on pouvait supprimer sa conductibilité sensible d'abord et ensuite sa conductibilité motrice.

D'autre part certains expérimentateurs ont également prouvé que la cocaïne agit aussi sur les cellules nerveuses de la moëlle. Si l'on sectionne la moëlle épinière d'une grenouille aux environs de la quatrième vertèbre, et que l'on injecte sous la peau de l'abdomen une solution de cocaïne, on peut voir la sensibilité persister pendant un certain temps dans le train postérieur, tandis qu'elle a déjà disparu dans l'antérieur. Or, si la sensibilité a persisté dans le train postérieur, c'est qu'en sectionnant la moëlle, on a sectionné ses vaisseaux, et que par conséquent on a empêché la cocaïne d'arriver

à son segment inférieur. La conservation de la sensibilité des membres inférieurs serait donc due à la non cocaïnisation du segment inférieur. Par contre, si on laisse le train postérieur du même animal, ne communiquer avec le tronc que par les nerfs, et si l'on injecte de la cocaïne dans le tronc, les nerfs perdent de leur sensibilité. Or, cette perte de la sensibilité ne peut tenir à l'action de la cocaïne sur les terminaisons sensitives, puisque celles-ci ne sont pas baignées par la cocaïne.

De là cette conclusion, que la cocaïne agit sur les cellules nerveuses de la moëlle.

Enfin, les expériences de Charpentier, de Bernacki, Tuman, Bianchi, Giorgevi, Carvahlo, Aducco Belmondo, etc., ont, par des procédés divers, établi que la cocaïne agit aussi sur les hémisphères cérébraux.

De toutes ces recherches, il résulte donc que la cocaïne agit sur toutes les parties du système nerveux. Mais, je tiens à le faire remarquer, ces diverses expériences ne se contredisent pas. Elles servent seulement à démontrer que l'action de cet agent n'est pas exclusive. Aussi, après ces expériences, comprend-on fort bien la conclusion à laquelle on est arrivé, que la cocaïne agit sur tous les protoplasmas et notamment sur tous les protoplasmas nerveux.

C'est en partant de ces expériences que Dastre, dans un travail remarquable, est arrivé à considérer

la cocaïne comme comparable aux anesthésiques généraux. Il a pu, en effet, retrouver chez elle tous les caractères de ces agents. Comme les anesthésiques généraux, en effet, la cocaïne agit sur tous les protoplasmas, animaux et végétaux; elle exerce son action sur les cils vibratiles, sur les ferments et même sur la germination. Comme les anesthésiques généraux, la cocaïne obéit à la loi de l'excitation préparalytique de cet auteur. Elle exalte la sensibilité et la motricité avant de produire l'anesthésie et la paralysie. Comme tous les anesthésiques généraux elle porte son action sur les éléments nerveux sensitifs avant d'atteindre les muscles; enfin, autre caractère commun avec les anesthésiques généraux, tous ces effets, à la condition de ne pas dépasser certaines limites, sont temporaires.

Je me rallie d'une manière complète à cette opinion. Je pense que la cocaïne doit être placée à côté des anesthésiques généraux dont elle partage tous les caractères essentiels.

Comme on le verra, du reste, c'est à cette conclusion que m'ont conduit mes expériences, si bien que le mode d'action de la cocaïne m'étant connu, j'ai pu faire l'application de ce mode d'action au moins à un nombre important d'autres anesthésiques soit locaux soit généraux. Mes expériences, sous ce rapport, ne font donc que confirmer celles de nombreux expérimentateurs et l'opinion de Dastre en particulier. Mais, de plus, elles me semblent nous per-

mettre de pénétrer plus profondément dans le mécanisme intime de cette action. Elles en éclairent certains points obscurs et en expliquent les contradictions. On verra qu'en partant d'un mode d'action toujours le même, toutes ces contradictions apparentes disparaissent, et qu'au contraire, bien souvent, elles se servent de confirmation. Enfin, on verra que ce même mécanisme peut s'appliquer avec la même précision aux accidents toxiques des petites doses, accidents toxiques qui, jusqu'ici, avaient échappé à toute explication.

Je me réserve, je l'ai dit, de faire voir ultérieurement comment l'hypothèse à laquelle je suis arrivé, celle de l'action élective de la cocaïne sur les leucocytes, rend compte des résultats obtenus par les divers expérimentateurs. Cette hypothèse n'est donc nullement contraire à l'opinion généralement admise en ce moment sur l'action de la cocaïne ; elle vient, au contraire, confirmer cette opinion et expliquer cette action.

PRINCIPAUX TRAVAUX

AYANT TRAIT AU MODE D'ACTION DE LA COCAINE

1884. — Karl Koller. — Emploi de la cocaïne pour anesthésier l'œil. (Société de méd. de Vienne 17 octobre 1884; *Wiener med. Woch*, n° 43, 1884; *Progrès médical*, 29 novembre 1884.

Vulpian. — Action anesthésiante du chlorhydrate de cocaïne. (Acad. des sciences, 17 et 24 décembre 1884.)

V. Laborde. — Note préliminaire sur l'action physiologique de la cocaïne et de ses sels. (Société de biologie, 22 novembre 1884.)

L. Vacher. — Contribution à l'étude de l'action physiologique du chlorhydrate de cocaïne. (*Gaz. hebdom.*, 28 novembre 1884.)

Frend. — De la cocaïne. (*Central f. Klin med.*, 1er novembre 1884.)

Howe. — Effets de la cocaïne. (*Lancet*, 22 novembre 1884.)

Laborde. — Cocaïne et ses sels. (Société de biologie, 29 novembre 1894.)

1885. — Ch. Richet. — De l'influence de la cocaïne et du chloroforme sur la production de la chaleur. (Société de biologie, 11 janvier 1885.)

A. Charpentier, P. Regnard, R. Dubois. — Action du chlorhydrate de cocaïne sur la fermentation alcoolique et la germination. (Société de biologie, 11 et 17 janvier 1885.)

Grasset. — Action physiologique de la cocaïne. (Académie des sciences, 9 février 1885.)

Biggs. — Action physiologique de la cocaïne. (*Journal of the Americ. med. assoc.*, 17 janvier 1885.)

Beyer. — Action de la cocaïne, de la caféine et de l'atropine sur le cœur et les vaisseaux. *Americ. journ. of med. assoc.*, juillet 1885.)

Th. Mays. — Action physiologique de la cocaïne et de son analogue la brucine (*The therapeutic Gazette*, juin 1885.)

Schilling. — Cocaïne et son antidote (*Aerzle int. Blath*, nº 52, 1885.)

1886. — Sichigelli. — Action physiologique de la cocaïne. (Archiv. italiennes de biologie, janvier 1886.)

Brower. — Effets de la cocaïne sur le système nerveux central. (*Journal of Americ. assoc.*, p. 59 et 77, 16 janvier 1886.)

Skinner. — Etude pharmacologique sur l'atropine, la cocaïne et la caféine. (*Bull. de thérapeutique*, 15 juillet 1886.)

Bignon (de Lima). — Propriétés toxiques de la cocaïne. (*Bull. de thérap.*, 15 août 1886.)

Bignon (de Lima). — Antagonisme de la strych-

nine et de la cocaïne. (*Bull. de thérap.*, 30 octobre 1886.)

Da Costa et Ch. Bingham Penrose. — Action diurétique de la cocaïne. (*Med. News*, 19 juin 1886.)

Pflueger. — Action physiologique et pathologique de la cocaïne. (*Klin Monalsch. f. angemb*, mai 1886.)

Feinberg. — Effets de la cocaïne. (Berlin, *Klin. Woch.*, n° 4, p. 52, 25 janvier 1886,)

1887. — Feinberg et Blumenthal. — Effets physiologiques de la cocaïne. (Berlin, *Klin. Woch.*, n° 10, p. 166, 7 mars 1887.)

U. Mosso. — Action physiologique de la cocaïne. (Archiv. fur exper. path. iu pharm., xxiii, p. 153, 1887.)

Bianchi et Giorgevi. — Action de la cocaïne sur le cerveau. (*La Réforme médicale*, 3 novembre 1887.)

Laborde. — Action toxique de la cocaïne. (Société de biologie, octobre 1887.)

Laffont. — Action physiologique de la cocaïne. (Société de biologie, décembre 1887.)

Fleischer. — Action de la cocaïne sur les échanges organiques (*D. Arch. f. Klin. med. Band* xlii, *Heft*, 1, 3, p. 12.)

1888. — Ch. Richet et P. Langlois. — Influence de la température organique sur les convulsions de la cocaïne. (Acad. des sciences, 4 juin 1888).

H. Alms. — Action des alcaloïdes du groupe de la physostigminée et de celui de l'atropino-co-

caïne sur les organes périphériques moteurs et sensibles. (*Archiv. für and. in physiol. phys. Abth.*, p. 416, 1888.)

1889 et 1890. — E. Kummer. — De l'anesthésie locale par injection de cocaïne et du bon effet de la bande d'Esmarc. (Genève, 1889 et Société médicale de Genève, 1890.)

A. Dastre. — Les anesthésiques. (1890.)

1890. — Ehrlich. — La série cocaïnique. (*Deutsche med. Woch*, n° 32, p. 717, 1890.)

1891. — P. Albertoni. — Action de la cocaïne sur la contractibilité du protoplasma (*Archives italiennes de biologie*, xv, p. 1, 1891, et *Annali de chimie e di farmacol.*, xii, 6 p. 305.)

E. Belmondo. — Modifications de l'excitabilité corticale déterminées par la cocaïne (*lo sperimentale*, xliv, août 1891.

Discussion sur l'anesthésie par la cocaïne, par Berger, Reclus, Labbé, Quénu, Schwartz, P. Regnier, Moty, Championnière, Pozzi. (Société de chirurgie, Paris, xvii, p. 761, 1891.)

Choupe. — Action de la cocaïne sur le foie (Société de biologie, 25 juillet 1895.)

E. Gley. — Action du foie sur le chlorhydrate de cocaïne. (Société de biologie, 4 juillet 1891.)

Magitot. — Cocaïne et cocaïnisme (Académie de médecine, 12 mai 1891.)

P. Mannheim. — De la cocaïne et de ses dangers. (*Claveland medical Gazette*, septembre 1891, p. 511.)

Ugolino Mosso. — Action physiologique de la cocaïne et critique expérimentale des travaux publiés sur son mode d'action. (*Archives italiennes de biologie*, t. xiv, fasc. iii, 1891.)

Reichert. — Action de la cocaïne sur la circulation. (*The Americ lancet détract.*, n° 5, p. 163, 1891.)

1891 et 1892. — L. Acconci. — Contraction et inertie de l'utérus. Action de la cocaïne. (*Arch. ital. de biologie*, xvi, p. 208, 1891-1892 et *Giornale della R. Acad. di Torino*, nos 7 et 8, 1891.)

1892. — François Frank. — Action paralysante locale de la cocaïne sur les nerfs et les centres nerveux. Application à la technique expérimentale. (*Archives de physiologie*, p. 562, 1892.)

A. Bignon. — Propriétés anesthésiques de la cocaïne. (*Bull. gén. de thérapeutique*, 29 février 1892.)

B. Danilewski. — Action de la cocaïne sur les animaux invertébrés. (*Archiv. für die gesamente physiologie*, xi, p. 446, 1892.)

F. Franck. — Application à la physiologie normale et pathologique de la perte temporaire d'activité des tissus par la cocaïnisation locale. (Acad. des sciences, 2 mai 1892).

E. Maurel. — Action de la cocaïne sur les éléments figurés du sang. (Académie des sciences de Toulouse, 28 juin 1892.)

E. Maurel. — Recherches sur les causes de la

mort par la cocaïne. (*Bull. gén. de thérapeutique*, n° 10, p. 201, 1892.)

1893. — V. Aducco. — Action plus intense de la cocaïne quand on répète son action à court intervalle. (*Archiv. ital. de biolog.*, XX, p. 32, et *Giorn. de R. Accad. de med. de Torino*, XVI, 4.)

E. Berger. — Action physiologique de la cocaïne. (Société de biologie, 21 janvier 1893.)

E. Maurel. — Action de la cocaïne sur le sang. (*Revue internationale de bibliographie médicale*, p. 320, 1893.)

P. Reclus. — De l'analgésie par la cocaïne en chirurgie courante. (*Semaine médicale*, p. 33, 1893.)

1894. — A. Krogins. — Anesthésie locale par la cocaïne. *Centralblat f. chirurg.*, n° 11, 1894.)

E. Maurel. — Du mécanisme de la mort sous l'influence de la cocaïne. (Académie de médecine, 13 novembre 1894.)

1895. — P. Reclus. — La cocaïne en chirurgie. (G. Masson, Paris, 1895.)

CHAPITRE PREMIER

Caractères principaux des éléments figurés du sang dans leur sérum et à leur température normale.

Je ne suis nullement dans l'intention de faire ici l'étude complète des éléments figurés du sang. Je veux seulement rappeler ceux de leurs caractères dont la connaissance est nécessaire pour l'intelligence des recherches que je vais exposer. Je le ferai, du reste, le plus brièvement possible, et en insistant plus spécialement sur les dimensions qui, par leur comparaison avec celles des capillaires, acquerront ici l'importance la plus grande. De plus, je ne m'occuperai, bien entendu, que des éléments figurés du sang de l'homme, et de ceux des animaux qui ont servi à mes expériences, c'est-à-dire de ceux de la grenouille, du cobaye et du lapin.

Enfin, je crois devoir faire remarquer, surtout relativement aux dimensions, que celles que je donne ont été prises sur des éléments placés dans des conditions qui se rapprochent le plus possible de l'état vivant, c'est-à-dire dans leur sérum et à leur température normale, comme permet de le faire le procédé

de l'immersion (1). Je pense, en effet, que quand il s'agit d'étudier les caractères extérieurs des éléments figurés du sang, ce procédé doit être préféré à tout autre.

Pour les leucocytes d'abord, surtout pour ceux des animaux supérieurs, il est évident qu'on ne peut bien les étudier que par un procédé qui assure les deux conditions précédentes, celles du sérum normal et de la température. Mais, même pour les hématies, j'ai pu me convaincre que, mieux que tout antre, le procédé de l'immersion permet d'apprécier leurs caractères extérieurs, tels que leur forme, leur élasticité, leur tendance à revenir à cette forme et enfin leurs dimensions. Or, ce qui est vrai pour l'hématie adulte, l'est encore davantage pour l'hématoblaste.

Je ne saurais vraiment trop le conseiller à ceux qui veulent prendre une idée aussi exacte que possible de tous ces éléments.

Si donc, au point de vue de la structure, de la composition chimique et peut-être à d'autres points de vue, les procédés de la dessication et des colorations conservent toute leur utilité, je pense qu'au moins, quand il s'agit des caractères extérieurs, ces procédés doivent céder le pas à celui de l'immersion, qui vient ainsi les compléter et d'une manière indispensable.

(1) *Archives de médecine expérimentale*, mars 1895.

Éléments figurés du sang de la Grenouille.

Hématies. — Examinées dans leur sérum et à la température de 25° à 30°, les globules rouges de la grenouille sont elliptiques et parfois ovalaires (fig. 6 et 7). Mais je crois que cette dernière forme doit être le résultat d'une déformation. Ils sont aplatis, mais sensiblement plus épais au centre que sur leur pourtour. Ils contiennent tous un noyau qui paraît granuleux.

Ces éléments sont de couleur jaune et le noyau est plus blanc, se rapprochant sensiblement de la couleur et de l'aspect des leucocytes de même dimension.

Au sortir de l'organisme ils sont unis. Mais, plus tard, leur surface paraît ondulée, ce qui se traduit à l'examen microscopique par des parties claires et des parties plus obscures. Ces ondulations rayonnent du centre à la périphérie.

Les *dimensions* des hématies que l'on peut considérer comme ayant atteint tout leur développement, ont rarement moins de 25μ et rarement plus de 30μ dans leur grand diamètre. Leur petit diamètre, l'hématie ayant sa forme normale, est de 12 à 15μ. Il peut atteindre 20μ; mais, dans ce cas son grand diamètre est diminué. Il s'agit donc là probablement d'une déformation. Le petit diamètre descend rarement au-dessous de 12μ. Quand il paraît moindre, c'est que l'hématie est comprimée ou vue de côté.

Son épaisseur est environ de 4μ au niveau du noyau.

Mais elle tombe rapidement à 3μ en dehors de ce dernier, et ne dépasse pas 1μ au niveau de la zone marginale.

Les hématies jouissent d'une certaine élasticité, et elles ont une grande tendance à revenir à leur forme normale quand une cause quelconque la leur a fait perdre. C'est ce que l'on peut voir facilement soit en étudiant la circulation sur le vivant, soit en produisant des courants dans le procédé de l'immersion.

Dans ces cas, on voit manifestement les hématies s'allonger, s'aplatir, en un mot se déformer dans divers sens, sous l'influence des pressions exercées les unes contre les autres ou contre la paroi des vaisseaux. Mais elles reviennent à leur forme normale dès que ces pressions cessent. Dans ces déformations, les noyaux sont proportionnellement moins modifiés que le protoplasma.

Enfin, je dois ajouter que lorsque l'hématie de la grenouille subit une pression dans le sens de la largeur, cette pression n'augmente que peu son épaisseur, si toutefois elle l'augmente. Elle a plutôt pour résultat de replier ses bords (fig. 2).

Leucocytes. — Certains de leurs caractères leur sont communs avec les mêmes éléments de la plupart des vertébrés. Il en est ainsi surtout de l'aspect et de la couleur.

Leur protoplasma est transparent ou granuleux, et, dans ce dernier cas, les granulations, sont d'autant plus nombreuses que le leucocyte est plus avancé dans son évolution.

Les formes qui ne sont pas encore douées de mouvements sont subglobuleuses ou discoïdes biconvexes (fig. 5 et 7). A partir du moment où le leucocyte a des déformations sur place, et, à plus forte raison des déplacements, il peut affecter les formes les plus variées. Mais dès qu'il est menacé de mort, et après sa mort, tous les éléments mobiles présentent une forme discoïde bi-convexe qui les rapproche beaucoup de la forme sphérique (fig. 5, 6 et 9).

C'est du moins ce qui a lieu sous l'influence de la chaleur, du froid et de nombreux toxiques. En même temps, leur protoplasma acquiert plus de consistance. Cette consistance devient même supérieure à celle des hématies, si bien que lorsque ces éléments sont tassés les uns contre les autres au moment de la mort du leucocyte, celui-ci prend sa forme sphérique en déformant les hématies voisines (fig. 5, 6 et 8). Il en est de même lorsque des hématies sont poussées par le courant contre le cadavre d'un leucocyte (fig. 6 et 8) C'est l'hématie qui se déforme.

Quant aux *dimensions* de ces éléments, elles sont des plus variables. Beaucoup n'ont pas 10μ; descendent même à 5μ et parfois au-dessous (fig 7). Mais d'autres, moins nombreux, il est vrai, atteignent 15, 18 et même 20μ (Fig. 5-6).

Il est rare de voir des éléments ayant moins de 10μ se déplacer. Ceux qui jouissent de cette propriété, ramenés à la forme circulaire, ont des dimensions qui sont comprises entre 10 et 20μ. Les dimensions au-

dessus ne sont atteintes que momentanément sous l'influence des déformations et au détriment des autres dimensions.

L'épaisseur des leucocytes est proportionnellement d'autant plus grande que l'élément est plus petit. Il est, en effet, presque sphérique dans les dimensions de 5μ, et, au contraire, fortement aplati dès qu'il atteint 15μ.

L'épaisseur des éléments mobiles varie, bien entendu, à chaque instant et pour chacune de ces parties.

Éléments figurés du sang du Cobaye.

L'*Hématie* du cobaye, comme celle du lapin et celle de l'homme, est discoïde biconcave, et elle possède la même élasticité ainsi que la même tendance à revenir à sa forme normale.

Elle mesure en moyenne 7μ (fig. 3). Il est vrai qu'il en existe beaucoup ayant des dimensions moindres; mais on peut se convaincre facilement qu'il s'agit alors d'éléments qui n'ont pas encore acquis tout leur développement.

Les *leucocytes* varient beaucoup de dimension. Nous retrouvons ici la même variété et dans les mêmes proportions que chez les autres mammifères. Parmi ces éléments, les uns n'ont que 4μ, et même, pour quelques-uns, peut-être moins.

Les formes qui commencent à avoir des déformations sur place ont à peu près les dimensions des hématies,

7μ. Celles qui sont mobiles ont toutes des dimensions supérieures à ces éléments. Ramenées à la forme sphérique, elles ont souvent 8, 9 et même 10μ (fig. 2).

De sorte que, de même que pour la grenouille, si certains leucocytes ont des dimensions sensiblement au-dessous de celles des hématies, d'autres, au contraire, en ont de supérieures.

Le même fait, du reste, nous le savons, existe pour l'homme, et nous allons le retrouver chez le lapin.

Éléments figurés du sang du Lapin.

Les *hématies* du lapin sont discoïdes biconcaves. Par leur forme, leur couleur et leur aspect, elles sont en tout semblables à celles de l'homme et du cobaye. Il en est de même de leur élasticité et de leur tendance à revenir à leur forme primitive. Mais leurs dimensions sont sensiblement inférieures à celles de l'homme, et peut-être même à celles du cobaye. Le diamètre de la plupart des hématies, que l'on peut considérer comme adultes, est compris entre 6 et 7μ. Les dimensions au-dessus et au-dessous sont rares. Elles n'ont guère plus de 2μ sur les points de leur plus grande épaisseur, et, au niveau de la dépression centrale, cette épaisseur ne dépasse guère 1μ.

Les *hématoblastes* sont subglobuleux, habituellement plus pâles, et mesurent de 3 à 5μ; ceux de 3μ sont les plus rares.

Les *leucocytes* ont également le même aspect et la même structure que ceux du cobaye. Ils sont essentiellement constitués par un protoplasma clair, se détachant assez difficilement par sa couleur sur le fond de la préparation, et, de plus, par des granulations dont le nombre, toutes conditions égales d'ailleurs, augmente au fur et à mesure que le leucocyte avance dans son évolution. En outre, nous le savons, il contient également des noyaux dont le nombre varie en moyenne de 1 à 5μ. Ce sont les éléments les plus avancés dans leur évolution qui en contiennent le plus. Dans leur période de mobilité, ils couvrent souvent une surface plus grande que les hématies ; et il en est de même pour les formes les plus âgées, quand elles prennent la forme sphérique ou subglobuleuse. Dans ces dernières conditions, elles apparaissent souvent avec des diamètres de 8μ et parfois même au-dessus. Cependant, ces éléments n'atteignent pas fréquemment 9μ.

Il est rare que les formes mobiles aient moins de 6μ. Quant aux formes moins avancées, beaucoup n'ont que 5μ, d'autres, moins nombreuses, 4μ, et enfin, quelques autres, 3μ. Certains autres éléments figurés, ayant tous les caractères des leucocytes, et se colorant comme eux, n'ont que 2μ et peut-être moins. Mais, je ne puis encore dire si ces corps doivent être considérés comme de simples granulations ou comme des leucocytes tout à fait jeunes. Je pencherais cependant pour cette dernière opinion.

Éléments figurés du sang de l'Homme.

Hématies. — Nos hématies adultes sont discoïdes biconcaves. Leurs contours sont arrondis, et leur concavité appartient à une courbe régulière. C'est là leur forme normale. Toutes les autres présentent des altérations, et je crois le plus souvent, sinon toujours, seulement cadavériques.

Sur les hématies jeunes, la forme biconcave est moins accentuée. On le sait, les hématoblastes sont subglobuleux. Cette forme s'observe facilement, malgré le peu de consistance de ces éléments, dans le procédé de l'immersion.

Mesurées dans leur sérum et à la température de 37°, nos hématies m'ont paru avoir un diamètre un peu supérieur à celui qu'on leur attribue le plus souvent. Dans leur complet développement, elles mesurent souvent 8 à 9μ.

Leur épaisseur ne dépasse pas 3μ pour la partie la plus épaisse; elle doit descendre à 1μ5 au centre.

Certains hématoblastes ne dépassent pas 3μ; mais le plus souvent ils atteignent 5 et 6μ, et même davantage.

Comme les hématies des animaux précédents, les nôtres sont élastiques, et ont une grande tendance à revenir à leur forme normale. Je ne crois pas qu'au moins, à l'état normal, elles aient des mouvements propres; mais elles se déforment facilement sous

l'influence des pressions et des courants. On peut s'en convaincre facilement dans le procédé de l'immersion. Les hématoblastes se déforment comme les hématies, et se prêtent même à des déformations plus étendues ; mais ils reviennent moins vivement à leur forme primitive.

Leucocytes — Ce sont des sphères aplaties, et, tout en conservant cette forme, ils se rapprochent d'autant plus de la forme sphérique qu'ils sont plus petits.

Ils sont constitués par un protoplasma, par un ou plusieurs noyaux et par des granulations plus ou moins nombreuses.

Les leucocytes mobiles et les plus volumineux sont des éléments arrivés à une période plus avancée de leur évolution. Il en est de même du nombre de noyaux et de granulations. Toutes conditions égales, d'ailleurs, ce sont les leucocytes les plus anciens qui ont le plus de noyaux et qui sont le plus granuleux.

Dimensions. — Tandis que les dimensions des hématies ne varient que de 6 à 9μ, celles des leucocytes présentent des écarts deux ou trois fois plus grands.

Quelques-uns de ces éléments n'ont guère que 4μ, et peut-être quelques-uns sont-ils encore plus petits. Une proportion notable, environ quatre dixièmes de ceux qui circulent avec les hématies, ont de 5 à 7μ, c'est-à-dire des dimensions inférieures à celles de ces derniers éléments. Tous ces éléments sont encore immobiles. Deux

dixièmes ont de 7 à 9μ, c'est-à-dire la dimension des hématies et possèdent des déformations sur place. Enfin, les autres quatre dixièmes jouissent de déplacements, et ont des dimensions supérieures aux hématies. Il est fréquent, en effet, lorsqu'ils ont été ramenés à la forme sphérique, de leur trouver un diamètre de 10 à 12μ, et parfois même au-dessus.

Enfin, nos leucocytes comme ceux des animaux précédents, une fois ramenés à la forme sphérique, acquièrent une consistance supérieure à celle de l'hématie, et, dans leur pression réciproque, c'est cette dernière qui se déforme.

Résumé. — Des quelques notions précédentes sur les éléments figurés du sang, il résulte donc :

1° Qu'au moins pour l'homme et pour les animaux dont j'ai parlé, les hématies sont susceptibles de certaines modifications de forme sous l'influence des pressions; mais que ces pressions disparues, ces éléments ont une grande tendance à revenir à leur forme normale;

2° Que toutefois, malgré cette possibilité de s'étirer, les hématies ne sauraient parcourir pendant longtemps un vaisseau dont le calibre serait inférieur à leurs propres dimensions. Ce fait ne peut avoir lieu que lorsque le passage étroit ne dépasse guère quelques μ de longueur;

3° Que les dimensions des hématies sont en somme

peu variables pour une même espèce animale ; mais qu'elles varient beaucoup d'une espèce animale à une autre, comme nous l'avons vu pour la grenouille et le cobaye ;

4° Qu'au contraire, les dimensions des leucocytes varient dans une bien plus grande étendue, puisque ces éléments peuvent être plus petits ou plus volumineux que les hématies ;

5° Que les éléments les plus volumineux susceptibles de traverser les vaisseaux sont donc certains leucocytes ;

6° Mais que pour toutes les espèces animales étudiées, ce ne sont guère que les leucocytes arrivés à leur période de mobilité qui ont des dimensions supérieures aux hématies. Or, ces éléments, nous le savons, ne circulent que rarement avec le sang ; ils sont le plus souvent adhérents à la paroi interne des vaisseaux d'un certain calibre. On les voit rarement dans les capillaires. Ces faits sont mis hors de doute par l'examen direct de la circulation sur le vivant. On voit alors, en effet, que les leucocytes mêlés aux hématies n'ont que très rarement des dimensions qui dépassent celles de ces derniers éléments (fig. 7). Il en résulte donc qu'à l'état normal, les éléments les plus volumineux entraînés par le torrent sanguin et traversant les capillaires et les petits vaisseaux, ne dépassent jamais les dimensions des hématies. Les leucocytes plus volumineux, je le répète, vivent bien dans le sang, mais ne sont pas entraînés dans la partie circulante de ce liquide.

Ce qui précède résume ce qui a trait aux éléments figurés du sang et à la circulation à l'état normal ; mais ces conditions peuvent changer sous l'influence de certains agents physiques, chimiques ou microbiens. Ces divers agents peuvent modifier tout aussi bien les propriétés des hématies et des leucocytes, que les dimensions des petits vaisseaux. Mais celles de ces modifications qui nous intéressent le plus pour l'intelligence des recherches actuelles, sont celles qui portent sur les leucocytes et plus particulièrement sur ceux de ces éléments qui sont arrivés à leur période de mobilité.

Ces derniers éléments, et je rappelle que ce sont ceux dont les dimensions sont supérieures aux hématies, peuvent, sous l'influence de certains de ces agents, perdre leur adhérence à la paroi des vaisseaux, et, dès-lors, être entraînés par le torrent sanguin. Le froid, la chaleur, et certaines substances toxiques, en effet, peuvent tuer ces leucocytes. Certains de ces agents ont même une action élective sur ces éléments, c'est-à-dire qu'ils agissent sur eux à des doses plus faibles que sur tout autre organe ou tissu. Or, le plus souvent, lorsqu'un de ces éléments est menacé par un de ces agents, il prend d'abord une forme subglobuleuse, perd ses mouvements, devient plus rigide, et enfin, il finit par perdre son adhérence. Dès lors, je l'ai dit, il est entraîné par le courant auquel il résistait jusque-là ; et si l'on examine la circulation chez un animal soumis à l'influence d'un de ces agents, tel que la chaleur (fig. 5), le chloroforme (fig. 6), la cocaïne (fig. 9), on

constate que le nombre des leucocytes contenus dans ce liquide est augmenté, et qu'il en contient de plus volumineux qu'avant.

Toutefois, le leucocyte, même après avoir ainsi perdu son adhérence, quoique très menacé, n'est pas fatalement voué à la mort; et si l'influence sous laquelle il a perdu son adhérence vient à cesser ou à diminuer, le leucocyte pourra retrouver ses mouvements, et de nouveau disparaître de la partie circulante du sang en redevenant adhérent. Bien entendu, il peut en être de même, et, à plus forte raison, pour les modifications antérieures à la perte de l'adhérence subies par le leucocyte, telles que la diminution de la mobilité et la forme subglobuleuse.

On peut se convaincre facilement de ce qui précède soit par le procédé de l'immersion, soit sur le vivant.

Par le procédé de l'immersion, sous l'influence de la chaleur, on peut voir les leucocytes de tous les animaux supérieurs et même les nôtres, perdre leurs mouvements, devenir sphériques et même perdre leur adhérence. Si, en effet, dès qu'ils ont pris la forme sphérique, on produit des courants dans la préparation, on voit les leucocytes, qui auparavant résistaient à ces courants, être maintenant entraînés. Or, si l'on fait baisser rapidement la température du bain, on peut voir ces mêmes leucocytes reprendre leur adhérence et leurs déplacements. Cette expérience peut même être faite plusieurs fois sur le même élément.

On peut également la faire, et encore plus facile-

ment, par le procédé de l'immersion sous l'influence du froid. Sur le vivant, au contraire, il faut avoir recours à la chaleur.

L'expérience est facile sur la grenouille. En observant la circulation de cet animal d'abord à des températures normales, et ensuite à des températures assez élevées pour menacer son existence, on voit manifestement, sous l'influence de ces dernières, les leucocytes devenir plus nombreux dans le sang, et même quelques-uns de ces éléments, plus volumineux, jeter un certain trouble dans le courant sanguin.

Ce fait, du reste, devient d'une constatation encore plus facile lorsqu'on maintient l'animal dans cette température élevée jusqu'à sa mort, et que l'on observe son mésentère après l'avoir fixé par l'acide osmique (fig. 5).

Ainsi donc, de ce qui précède, il doit ressortir :

1° *Que sous l'influence du froid, de la chaleur, ainsi que sous l'influence de certains agents chimiques, et la cocaïne est de ce nombre, les leucocytes qui à l'état normal rampent et s'étalent sur la paroi interne des vaisseaux, peuvent devenir subglobuleux, et, en prenant cette forme, acquérir des dimensions qui dépassent sensiblement celles des hématies* ;

2° *Que les mêmes influences, en continuant, leur font perdre leur adhérence en même temps qu'elles les rendent plus résistants* ;

3° *Que dès lors ils sont entraînés dans le courant sanguin* ;

4° *Enfin, que si la cause qui leur a fait perdre leur adhérence cesse, ils peuvent reprendre leurs mouvements, leur souplesse, leur forme étalée et leur adhérence; mais que s'ils meurent, ils conservent, jusqu'à leur désagrégation, leur forme subglobuleuse, leur rigidité et des dimensions qui dépassent sensiblement celles des hématies.*

Ces indications données, j'arrive à l'étude des capillaires chez les mêmes animaux.

CHAPITRE II

Dimensions des capillaires chez les animaux précédents.

Des recherches récentes m'ont convaincu que rien n'est difficile comme d'apprécier par des mensurations directes les dimensions des capillaires, même en les prenant, bien entendu, sur chaque espèce animale séparément.

D'abord le calibre de ces vaisseaux varie d'un instant à l'autre, et, ensuite le calibre change avec le genre de mort. Enfin, à ces causes d'erreurs, il faut joindre celles provenant des diverses préparations que l'on fait subir aux tissus avant de les examiner.

Relativement aux différences dues aux espèces animales, il y a lieu d'être frappé, par exemple, par celles qui existent entre les dimensions des capillaires de la grenouille (fig. 2) et celles des capillaires du cobaye (fig. 1) et du lapin. Les capillaires de la grenouille sont à peu près le double de ceux des deux autres animaux. On peut s'en convaincre facilement en comparant les vaisseaux du même organe, ceux du mésentère.

Relativement à leur pouvoir contractile, il suffit d'examiner la circulation pour constater l'extrême variabilité des dimensions de ces vaisseaux. (fig. 2 et 4). J'ai pu l'observer sur l'oreille du lapin ainsi que sur la mem-

brane interdigitale et le mésentère de la grenouille. On voit, à quelques minutes d'intervalle, un capillaire laisser passer facilement des hématies, puis se retrécir à un point qu'il se vide et qu'il échappe presque à la vue; et, enfin, de nouveau, être traversé par les mêmes éléments. Cette variabilité de dimensions, qui s'observe déjà sur les capillaires, est encore plus marquée sur les petits vaisseaux. Sous l'influence de ces variations, il est même fréquent de voir, ces vaisseaux devenant imperméables, le sens du courant de ceux qui le restent, être changé. On peut donc dire que l'état des petits vaisseaux aussi bien au point de vue du calibre que du sens du courant est en voie incessante de modification.

(1)

Fig. 1. Capillaire du mésentère du cobaye sacrifié par la section du bulbe.

Enfin, relativement aux genres de mort, les variations sont encore extrêmes. Sous l'influence de certains d'entre eux, les capillaires peuvent acquérir des dimensions doubles de celles qu'ils présentent sous l'influence de quelques autres. On peut s'en rendre compte par les exemples suivants : Sous l'influence de la section du bulbe, qui tout d'abord semblerait devoir laisser aux capillaires leurs dimensions normales, ces vaisseaux, au contraire, sont fortement contractés. Ils le sont à ce point que, parfois ils sont vides de tout élément,

(1) Tous ces dessins ont été faits avec le même grossissement : oculaire n° 1 et objectif 9 à immersion à eau de Nachet.

et que lorsqu'ils en contiennent, ils les compriment jusqu'au point de les déformer. C'est ce que nous pou-

Fig. 2. Capillaire du mésentère de la grenouille sacrifiée par la section du bulbe.

Fig. 3. Capillaire du mésentère du cobaye tué par la cocaïne donnée par la voie stomacale.

vons voir dans la figure 1, prise sur le mésentère d'un cobaye, et dans la figure 2, prise sur le mésentère d'une grenouille.

Il en est de même sous l'influence de la cocaïne. Cet agent contracte fortement les petits vaisseaux. Cette action, du reste, a déjà été reconnue depuis longtemps par la clinique. C'est ainsi, en effet, qu'il faut s'expliquer la pâleur des tissus soumis à son influence, et, au moins en partie, son action hémostatique (fig. 3).

Fig. 4. Capillaire du mésentère d'une grenouille sacrifiée par le curare.

Par contre, j'ai trouvé les capillaires fortement dilatés dans quelques autres genres de mort. Je puis citer le curare (fig. 4), la chaleur (fig. 5) et

le chloroforme (fig. 6.) Dans ces divers genres de mort, les capillaires sont assez dilatés pour contenir plusieurs éléments figurés du sang au même niveau.

Enfin, dans certains autres cas, les capillaires ont des dimensions intermédiaires, et semblent par consé-

Fig. 5. Capillaire du mésentère d'une grenouille sacrifiée par la chaleur.

quent se rapprocher de leur état normal. C'est ce qui a lieu après la mort par les embolies pulmonaires inertes (poudre de lycopode), par arrêt brusque de la circulation en comprimant le cœur (fig. 7), ainsi que par les gaz, oxyde de carbone, azote et acide carbonique.

Ainsi, on le voit, on ne saurait se baser sur l'anatomie pathologiqne pour apprécier d'une manière exacte les dimensions de ces éléments. L'on est donc forcément conduit à s'adresser à d'autres procédés d'appréciation ; et celui qui me paraît susceptible de donner les résultats les plus exacts est encore l'étude attentive de la circulation sur le vivant.

Fig. 6. Capillaire du mésentère d'une grenouille sacrifiée par le chloroforme.

J'ai observé dans ce but la circulation sur l'oreille du lapin ainsi que sur la membrane digitale et le

mésentère de la grenouille. Or, ces observations m'ont fait constater les faits suivants :

A l'état normal, les dimensions les plus grandes

Fig. 7. Capillaire de la circulation pulmonaire de la grenouille sacrifiée en pinçant brusquement le cœur et en arrêtant ainsi les deux circulations.

qu'atteignent les capillaires d'un animal correspondent sensiblement à celles des hématies de ce même animal. On peut voir, en effet, je l'ai dit, des capillaires se rétrécir à ce point qu'ils restent vides. Mais cet état est toujours passager, et on les voit peu après se dilater de nouveau. Or, si cette dilatation est variable, si les hématies passent plus ou moins librement, cette dilatation va rarement jusqu'à recevoir plusieurs hématies à la fois. Je parle, bien entendu, de ce qui a lieu à l'état normal.

C'est là un fait sur lequel mes observations ne me

laissent pas de doute. Or, étant donné d'une part que les dimensions des capillaires ne dépassent guère celles des hématies, et, d'autre part, qu'à un moment donné tous ces capillaires peuvent laisser passer ces éléments, il me semble qne l'on peut avoir une idée suffisamment approximative des dimensions des capillaires en ayant celles des hématies qui les traversent. C'est là, je crois, le meilleur mode d'appréciation et peut-être le seul. Nous sommes donc conduits à cette conclusion : *que les dimensions des capillaires d'un animal sont données d'une manière approximative par celles de ses hématies.*

Mais, je l'ai dit, si à l'état normal les leucocytes qui circulent avec les hématies ne sont pas plus volumineux qu'elles, il n'en est plus de même sous l'influence des agents qui font perdre leur adhérence aux leucocytes

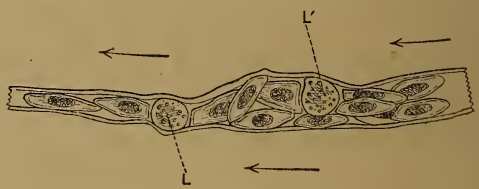


Fig. 8. Capillaire du mésentère d'une grenouille sacrifiée par la cocaïne donnée par la voie stomacale.

qui rampent à la face interne des vaisseaux. Ceux-ci, au contraire, sont plus volumineux, et même plus rigides; de sorte que l'on comprend fort bien qu'ils ne s'engagent pas dans les capillaires ou qu'ils les obstruent lorsqu'ils s'y sont engagés (fig. 8).

On comprendra aussi que soit isolément, soit en se réunissant plusieurs, ils puissent obstruer des vaisseaux d'un calibre plus grand (fig. 9). Enfin, on comprendra que sous leur influence la circulation de ces vaisseaux soit diminuée ou même complètement supprimée; et que, par suite, dans les régions dépendant des vaisseaux, on observe, à des degrés divers, les phénomènes consécutifs à la suppression des échanges, et, notamment, des oxydations, telles que la perte de la sensibilité et de la motricité.

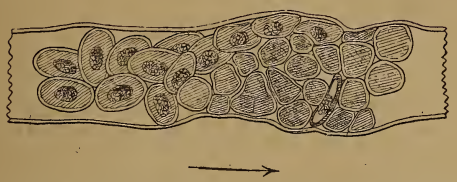


Fig. 9. Petit vaisseau du mésentère d'une grenouille sacrifiée par la cocaïne donnée par la voie stomacale.

Comme on peut en juger, cette comparaison des dimensions des capillaires et des divers éléments figurés du sang, vient déjà de nous conduire à des vues dignes d'intérêt. Nous allons voir dans la suite l'importance que les faits vont lui donner.

Abordons maintenant l'action de la cocaïne, et cherchons d'abord à établir les principales conditions de sa toxicité.

CHAPITRE III

Toxicité de la cocaïne. — Ses deux genres de mort.

La cocaïne, de même que certains autres toxiques, présente ce fait singulier que sa toxicité peut se manifester à des doses très éloignées les unes des autres selon le mode d'administration. Tandis, en effet, que par la voie stomacale on a pu atteindre les doses de 0g.50 et même de 1 gr. prises en une seule fois, sans donner la mort, on a vu cette mort se produire avec des doses beaucoup plus faibles, telles que 0g.20 et même 0g.15, lorsque l'administration a eu lieu par la voie hypodermique. Les mêmes différences, du reste, et peut-être plus marquées, se retrouvent pour l'apparition des accidents plus faibles, indiquant seulement que les doses médicamenteuses ont été dépassées.

Ces différences déjà si tranchées, constatées par la clinique chez l'homme, s'accusent encore bien davantage quand on se place sur le terrain expérimental. Sur les animaux, ce n'est plus par des doses quatre à cinq fois plus élevées que se manifeste cette différence, mais par l'écart considérable de 1 à 25. Nous verrons bientôt, en effet, que tandis qu'il faut environ 0gr.25 de chlorhydrate de cocaïne pour tuer un kilogr. de lapin en donnant ce sel par la voie hypo-

dermique ou stomacale, il suffit de 0,01 de ce même sel, injecté, à certain titre, dans les veines, pour tuer la même quantité du même animal.

Cette différence considérable entre les doses mortelles, selon le mode d'administration, conduit donc à cette conclusion qu'il est possible que la cocaïne puisse tuer par deux mécanismes différents.

Il est évident, d'abord, qu'une différence si grande ne peut s'expliquer par la moindre quantité de toxique que la voie stomacale ferait pénétrer dans le sang. Il me paraît indiscutable que lorsque l'on injecte à un animal, par la voie stomacale, 0g.15 ou 0g.20 de chlorydrate de cocaïne par kilogr. de poids, dans les 15 à 30 minutes qui suivent, le sang de cet animal contient plus de 0g.01 de ce sel, quantité qui cependant, je le répète, le tue instantanément dès qu'on l'injecte à un titre donné dans un point quelconque de son système veineux général.

Ainsi, cette différence considérable dans les doses mortelles de cocaïne, dans ces deux cas, ne saurait être expliquée *par la quantité de cocaïne contenue dans le sang*, puisque cette quantité est sûrement plus considérable dans le premier cas, où il survit, que dans le second, où il meurt.

Cette différence des résultats ne saurait non plus trouver son explication par la différence dans la voie d'administration, de quelque manière que cette différence soit interprétée.

S'il en était ainsi, si la différence de toxicité de la

cocaïne tenait seulement à la différence des voies d'administration, nous verrions cette différence être constante ; et elle ne l'est pas.

Si, en effet, quand on administre la cocaïne par la voie stomacale, la quantité nécessaire pour amener la mort reste toujours sensiblement la même, il n'en est pas de même pour les morts et les accidents constatés chez l'homme après l'administration par la voie hypodermique. Au contraire, ces accidents et ces morts ne constituent heureusement que de rares exceptions ; et, jusqu'à présent, seul le hasard le plus capricieux semble présider à leur apparition.

Une même quantité administrée par le même procédé, dans la même région, au même titre, reste inoffensive chez certains sujets et provoque des accidents chez un autre. Le même sujet chez lequel on a injecté souvent la cocaïne à une dose donnée sans inconvénient, est pris d'accidents inquiétants après une administration absolument identique aux précédentes.

Enfin chez les animaux, à la condition de suivre les indications que je donnerai, la quantité de cocaïne nécessaire pour tuer l'animal reste la même, que ce toxique soit donné par la voie stomacale ou par la voie hypodermique.

Les différences de résultats constatées chez l'homme ne peuvent donc être expliquées par la différence des voies d'administration.

Ainsi donc, les différences *de résultats* observées chez l'homme, sous l'influence de la cocaïne, ne pouvant

être expliquées ni par les quantités de cocaïne contenues dans le sang, ni par la voie d'administration, nous sommes donc de nouveau conduits à cette conclusion, comme de plus en plus probable, qu'il s'agit réellement là de deux mécanismes différents. Les faits suivants, du reste, vont apporter un nouvel appui à cette conclusion.

Si, en effet, en restant dans le domaine clinique, l'un de ces genres de mort, celui par les petites doses, semble n'être que le jeu du hasard, il prend, au contraire, un singulier caractère de certitude quand on se place sur le terrain expérimental. Sur ce terrain, les caractères, des deux genres de morts, je l'ai dit, s'accentuent ; et la différence de leurs mécanismes, sans que nous puissions encore pénétrer ces mécanismes, ressort plus nettement.

Nous pouvons produire à volonté les deux morts, et à des doses sûres. Pour tuer un kilogr. de lapin par la voie stomacale ou la voie hypodermique, il faut arriver environ à 0g.25 de sel de cocaïne ; et, tout aussi sûrement, nous pouvons tuer la même quantité de cet animal en injectant dans ses veines 0g.01 de ce même sel *à un titre donné*.

Ici, on le voit, le second genre de mort se dégage de ses obscurités. Pour donner la mort d'une manière certaine avec les petites doses, il faut injecter le toxique dans le système veineux ; d'où cette conclusion probable que dans les cas d'injection hypodermique suivie d'accidents, l'injection a dû exceptionnellement pénétrer dans ces vaisseaux.

Nous venons donc de faire un pas de plus dans notre tentative pour établir et délimiter les deux mécanismes de la mort par la cocaïne.

Pour produire la mort par les petites doses, la pénétration voulue ou involontaire de la cocaïne dans le système veineux est indispensable ; sans cette pénétration, elle ne peut avoir lieu. Mais cette pénétration suffit-elle ? Nous verrons dans la suite qu'il n'en est rien. A la condition de faire arriver dans les veines la cocaïne en solution étendue, on évite les accidents. Ce qui fait donc réellement le danger des injections intra-veineuses, c'est-à-dire les accidents ou les morts sous l'influence des petites doses, c'est surtout le *titre des solutions injectées*. Tandis que le lapin succombe instantanément sous l'influence d'une injection intra-veineuse de 0g.01 de chlorydrate de cocaïne par kilogr. de poids en solution à 1 pour 10, on peut, à la condition d'employer des solutions étendues, injecter dans les mêmes veines des quantités trois et quatre fois plus fortes, sans produire de graves accidents.

Ainsi donc, de ce qui précède, nous pouvons maintenant conclure :

1° *Que la cocaïne peut donner la mort par deux mécanismes différents.*

2° *Que l'un de ces mécanismes est réalisé quand la mort a lieu sous l'influence des fortes doses ; c'est ce que j'appellerai la mort par saturation.*

3° *Que dans ce cas les quantités nécessaires pour pro-*

duire la mort sont les mêmes que le toxique arrive par la voie stomacale ou par la voie hypodermique, pourvu que celle-ci conserve ce caractère.

4° *Que le second mécanisme est réalisé seulement à ces deux conditions :* 1° *que le toxique pénètre dans le système veineux général, et* 2° *qu'il y arrive à un titre concentré. Ce cas ne se produit dans la clinique que lorsque exceptionnellement les injections sous-cutanées pénètrent accidentellement dans les veines. Je désignerai ce genre de mort sous le nom de mort accidentelle.*

5° *Enfin, la mort dans ces deux cas, ayant lieu par deux mécanismes différents, cette conclusion s'impose que l'étude de chacun de ces deux mécanismes doit être faite séparément.*

Ces conclusions établies, commençons l'étude de la mort par saturation.

CHAPITRE IV

MORT PAR SATURATION

Toxicité de la cocaïne pour l'homme et pour les éléments figurés de son sang.

I.

TOXICITÉ DE LA COCAÏNE POUR L'HOMME.

La cocaïne, administrée par la voie digestive et en solution étendue, n'a pas pour l'homme un degré de toxicité très élevé. L'usage de la coca, très répandu dans l'Amérique du Sud, le prouve surabondamment. On peut chiquer facilement 5 g. et même 10g. de feuilles de coca sans éprouver aucun symptôme rappelant l'intoxication. Or, dans ce mode d'administration de la coca, surtout par le procédé indigène, qui épuise à peu près son alcaloïde, la quantité de cet alcaloïde étant de 7 à 8g. pour 100g de feuilles, il en résulte que cette population cocaïnophage absorbe tous les jours au moins 0gr.15 à 0gr.30 de cocaïne, sans inconvénient.

Ce n'est pas là, du reste, seulement un effet de l'accoutumance, car des européens, dès leurs premiers essais, ont pu atteindre les mêmes quantités. Avec 8 à 10g. de feuilles, on ne ressentirait que de la stimulation. On n'éprouverait quelques secousses qu'avec 20

ou 30g.de feuilles (1), soit au moins 1g. à 1g.50 de cocaïne pris dans les vingt-quatre heures. Gazeau a pu mâcher 50gr. de feuilles, mais je crois de feuilles sèches, qui sont moins riches, sans obtenir l'ivresse cocaïque.

Condwel, Kilham, Laborde, ont cité des cas dans lesquels 0g.30 à 1g. de cocaïne n'avaient produit que des accidents.

Enfin, Ploos a fait connaître un cas dans lequel 1g.50 de cocaïne avait pu être absorbé sans amener la mort.

Tous ces faits tendent donc bien à prouver que la cocaïne n'est pas mortelle pour l'homme, même à la dose de 0g.50 à 1g. prise en une seule fois ; et permettent de supposer qu'à la condition de la prendre en solution étendue et en fractionnant les doses, on pourrait faire pénétrer dans l'organisme des doses de 2 et 3g. sans qu'elles soient sûrement mortelles.

Enfin, en se basant sur la distance, qui, pour les autres toxiques, sépare les doses limites tolérées par l'organisme, et celles qui sont subitement mortelles pour lui, nous pouvons arriver à conclure d'une manière approximative qu'il faudrait atteindre les doses de 4 à 6g. pour arriver à celles qui tueraient l'homme en quelques instants.

Tout ceci, je l'ai dit et j'y reviens, à la condition

(1) Thèse, Paris. Gazeau.

que la cocaïne fût absorbée par la voie digestive ou par la voie hypodermique en solution assez étendue.

Le degré de toxicité de la cocaïne pour l'homme ainsi fixé, voyons quelle est l'action de cet agent sur les éléments figurés de son sang.

II

TOXICITÉ DU CHLORYDRATE DE COCAÏNE POUR LES ÉLÉMENTS FIGURÉS DE NOTRE SANG

Expérience n° 1.

(27 novembre 1891, n° 1.) (1)

Action du chlorydrate de cocaïne à la dose de 1g. pour 100g. sur les éléments figurés de notre sang.

Cette expérience, de même que la suivante, a été faite pas le procédé de l'immersion en suivant la technique ordinaire.

Le sang a été mis en contact avec la cocaïne à 9 heures du matin. Or, dès le premier examen, fait deux minutes après, de nombreux leucocytes ont déjà perdu leurs déplacements; et, dix minutes après, tout mouve-

(1) *Recherches expérimentales sur les leucocytes.* — 6e fascicule, page 47. Doin, Paris.

ment a disparu. Dans le champ témoin, au contraire, même à 4 h. 30, les leucocytes jouissent encore de leurs déplacements.

Les hématies ont conservé les mêmes caractères dans les deux champs.

Conclusion. — Si donc, l'on tient compte du temps qu'il faut au chlorydrate de cocaïne pour se dissoudre dans le sang, et aux leucocytes pour se pénétrer de cette solution, on peut dire : 1° *qu'à cette dose, nos leucocytes sont tués instantanément*; 2° *que les hématies conservent leurs caractères normaux.*

Expérience n° 2.

(27 novembre 1891, n° 2.) (1)

Action de ce même sel à 0*g*.30 *pour* 100.

Dans cette expérience, la quantité de cocaïne a été descendue de 1g. à 0g. 30 pour 100; et cependant le résultat est resté sensiblement le même.

Elle a été commencée à 10 h. 30 du matin; et, dès le premier examen fait à 10 h. 40, tous les déplacements des leucocytes avaient déjà disparu.

Pendant ce temps, le bain était tombé à 37°5 et même un instant à 36°. Or, en élevant la température à 39°5, je constate que certains leucocytes reprennent

(1) *Recherches expérimentales sur les leucocytes*, 6e fascicule, p. 49. Doin, Paris.

quelques déplacements. Mais, quoique cette température soit maintenue, ces déplacements disparaissent aussitôt d'une manière définitive.

Dans le champ témoin, au contraire, même à 4 h. 40 du soir, les leucocytes avaient conservé toute leur activité.

Les hématies ont le même aspect dans les deux champs.

Conclusion. — Nous arrivons donc à cette conclusion : 1° *que même à cette dose trois fois moindre, la vie de nos leucocytes ne dure que quelques instants*; 2° *que les températures fébriles de* 39°5 *semblent leur donner plus de résistance*; 3° *que les hématies n'ont subi aucune modification.*

Expérience n° 3.

(28 novembre 1891, n° 1.) (1)

Action du chlorydrate de cocaïne à 0*g*.20 *pour* 100*g*.

Dans cette expérience, la cocaïne a été encore diminuée, et sans que le résultat ait été de beaucoup modifié.

Le sang est mis en contact avec la cocaïne à 8 h. 10.

(1) *Recherches expérimentales sur les leucocytes*, fascicule 6, page 50.

Or, à peine quelques minutes après, de nombreux leucocytes avaient déjà perdu leurs déplacements; et, à 8 h. 25, ils n'ont plus que des déformations sur place. Enfin, à 8 h. 35, toute trace de vie a disparu.

Dans le champ témoin, au contraire, même à 4 heures du soir, les leucocytes avaient conservé toute leur activité.

Expérience n° 4.

(29 novembre 1891, n° 1.) (1)

Le lendemain, je recommence l'expérience au même titre de 0g. 20 pour 100g.

Le contact du sang avec la cocaïne a lieu à 9 h. 05; et, dès 9h. 10, les leucocytes ne jouissent déjà plus que de déformations, qui, du reste, ont disparu à 9 h. 20. En ce moment, le bain étant tombé à 36°, j'élève la température jusqu'à 40°; mais sans résultat. L'immobilité persiste.

Dans le champ témoin, même à 4 heures du soir, les leucocytes avaient conservé toute leur activité.

L'aspect des hématies est le même dans les deux champs.

Conclusion. — *Il résulte donc de ces deux expériences que, même à ce titre de 0g. 20 pour 100, nos leucocytes sont tués presque instantanément.*

(1) Voir les *Recherches sur les leucocytes,* fascicule 6, p. 52.

Expérience n° 5.

(1er décembre 1891.) (1)

Action du chlorydrate de cocaïne à 0*g*.10 *pour* 100*g*.

Dans cette expérience, je diminue de nouveau la quantité de cocaïne. J'arrive à 0g. 10 pour 100g.

Elle commence à 10 h. 30, et je la suis d'abord attentivement jusqu'à 11 heures. Puis je la reprends à 1 h. 45. Les déplacements continuent ; mais j'observe que les leucocytes du champ d'expérience sont moins actifs que ceux du champ témoin. Leurs formes se rapprochent de la forme sphérique tout en conservant leurs mouvements.

Cette différence, du reste, ne fait que s'accentuer dans les examens suivants faits à 2 h. 30 et à 4 heures. Les hématies ne sont pas modifiées.

Conclusion. — 1° *A ce titre, la cocaïne permet donc à nos leucocytes de vivre au moins pendant quelques heures, mais elle leur donne presque aussitôt une grande tendance à la forme sphérique.* 2° *Elle est sans action sur les hématies.*

(1) Voir les *Recherches sur les leucocytes*, fascicule 6, p. 55.

Expérience n° 6.

(30 novembre 1891.) (1)

Action du chlorydrate de cocaïne à 0g.05 pour 100g.

Dans cette expérience, la cocaïne a été employée à un titre deux fois moindre, à 0g.05.

Elle a commencé à 8 h. 15, a été surveillée d'abord jusqu'à 10 h. 45, puis reprise à 1 h. 30 jusqu'à 4 h. 30. Or, dès le premier examen, fait quelques minutes après, je constate que si les leucocytes du champ d'expérience jouissent de leurs déplacements, ils ont subi la modification que je viens d'indiquer; ils sont moins étalés et se déplacent en montrant une grande tendance à la forme sphérique.

Conclusion. — *Donc, à ce titre de 0g. 05 pour 100, si la cocaïne ne tue pas nos leucocytes, elle leur donne au moins une tendance marquée à la forme sphérique.*

Expérience n° 7.

(27 novembre 1894.)

Action du chlorydrate de cocaïne à 0g. 02 pour 100g.

Enfin, dans cette expérience, la cocaïne a été descendue à 0g.02 pour 100g.

(1) *Recher. expér. sur les Leucocytes,* fascicule 6, page 53.

L'expérience a été commencée à 8 h. 30, et tout d'abord les déplacements ont présenté les mêmes caractères dans les deux champs. Mais, dès 8 h. 45, je retrouve dans le champ d'expérience la même modification que précédemment. Les leucocytes sont moins étalés, et cette différence ne fait que s'accentuer dans les examens suivants. A 4 h. 30 cette tendance vers la forme sphérique est si marquée, que ces éléments semblent ne plus jouir de leurs déplacements

Dans le champ témoin, les leucocytes ont conservé leur mobilité avec leurs caractères ordinaires.

Conclusion. — *Cette quantité de cocaïne suffit donc pour donner rapidement à nos leucocytes une tendance marquée vers la forme sphérique.*

Résumé. — *Ainsi, en résumé, ces expériences sur le sang de l'homme peuvent être divisées en deux groupes : celles faites jusqu'au titre de* 0*g.* 20 *pour* 100 *et celles faites au dessous. La différence de résultat entre ces deux groupes, en effet, a été des plus nettes. Tandis que jusqu'au titre de* 0*g.* 20 *pour* 100, *nos leucocytes sont tués rapidement, à partir de* 0*g.* 10 *et au-dessous, ces éléments résistent au moins pendant quelques heures; mais, jusqu'au titre de* 0,02 *et peut-être au-delà, ces titres suffisent pour leur donner une tendance marquée vers la forme sphérique.*

Quant aux hématies, nous avons vu que même les fortes doses de 1*g.* p. 100. *restaient sans action marquée sur elles. Ces éléments dans les champs cocaïnés à divers titres*

n'ont jamais présenté des modifications spéciales. Nous devons donc conclure, qu'au moins pour l'homme, les hématies sont beaucoup moins sensibles à ce toxique que ses leucocytes; et que, par conséquent, si la cocaïne agit sur le sang, c'est par l'intermédiaire de ces derniers éléments qu'elle exerce son action.

Cherchons maintenant à quelles quantités de cocaïne correspondent pour un homme adulte les titres des diverses solutions que nous venons de voir agir sur ses leucocytes.

III.

RAPPORT ENTRE LA QUANTITÉ DE COCAÏNE NÉCESSAIRE POUR PRODUIRE L'INTOXICATION DE L'HOMME ET CELLE QUI EST SUFFISANTE POUR AGIR SUR SES LEUCOCYTES.

Je ne crois pas m'éloigner beaucoup de la réalité, en supposant que dans notre organisme la quantité totale de liquide, sang, lymphe, sérosité, liquide intestinal, etc., reste au-dessous de la moitié du poids total, sans descendre au-dessous du tiers, c'est à-dire qu'en moyenne un kilogr. de poids de notre corps, contient environ de 4 à 500g. de liquide.

Or, la cocaïne manifestant son action sur nos leucocytes, nous l'avons vu jusqu'à 0g. 02 pour 100, pour que cette action s'exerçe sur un kilogr. de notre poids, il suffira de 0g. 08 à 0g. 10 de cocaïne; et si main-

tenant nous établissons la proportion pour 60 kilog., nous arrivons au chiffre de 5 à 6g.

En admettant donc que la cocaïne pénètrât dans l'organisme à ce titre si faible de 0g. 20 par litre, et que cette substance fût également répartie dans la totalité d'un organisme de 60 kilog., il suffirait de 5 à 6g. de cocaïne pour que tous les leucocytes fussent placés au titre de 0g. 02, et que tous subissent en même temps une tendance rapide vers la forme sphérique.

Comme on le voit, ce premier résultat nous rapproche déjà assez de celui auquel nous a conduit notre étude sur la toxicité de la cocaïne pour l'homme. Mais, en outre, qu'il me soit permis de faire remarquer que ce ne sont pas ces conditions que nous rencontrons dans la pratique.

D'une part, dans toutes les intoxications, la cocaïne arrive au contact d'un certain nombre de leucocytes en solution plus concentrée que 0g.20 pour 100g., et doit faire sentir son action d'une manière plus marquée sur eux. S'il s'agit, en effet, de la voie stomacale, et si la cocaïne est réellement prise à dose toxique, au delà de 1gr., les vaisseaux de l'estomac recevront très probablement ce toxique à un titre plus élevé ; et il doit en être surtout ainsi pour la voie hypodermique, mode d'administration dans lequel la cocaïne est souvent injectée 1/50 et même 1/20. Dans ces deux cas, il ne sera pas nécessaire que l'organisme ait reçu 6 gr. de cocaïne pour qu'une certaine quantité de leucocytes soient influencés par elle ; et je ne crois pas qu'il soit

indispensable, pour produire des troubles toxiques quelconques, que la totalité des éléments sur lesquels agit ce toxique soient profondément atteints.

D'autre part, je suis arrivé à ce chiffre de 5 à 6g., on le sait, en supposant que tous les liquides de l'organisme en contiennent la même quantité. Or, il me paraît plus probable que cette quantité n'est pas également répartie dans tous les liquides, et que, au moins dans les premiers temps de l'absorption, c'est le sang qui proportionnellement en contient le plus.

Pour ces raisons, la quantité de cocaïne nécessaire pour manifester son action sur une partie notable des leucocytes d'un organisme et pour que cette modification de ces leucocytes retentisse sur cet organisme, me paraît encore pouvoir être abaissée. De sorte que dès cette première étude, j'arrive à cette conclusion :

Qu'il y a une certaine concordance entre les quantités de cocaïne suffisantes pour produire les phénomènes d'intoxication chez l'homme, et celles qui sont nécessaires pour imprimer des modifications sensibles à la totalité, ou tout au moins à une partie notable de ses leucocytes.

CHAPITRE V

Action de la cocaïne sur le Lapin et sur les éléments figurés de son sang.

Dans les expériences précédentes, je viens de comparer l'action de la cocaïne sur l'homme et celle sur ses leucocytes ; et j'ai trouvé qu'il y avait une certaine concordance entre les quantités que la clinique nous a montrées être toxiques pour l'homme, et celles qui suffisent pour imprimer à ses leucocytes des modifications déjà sensibles à la vue. Mais, dans ces expériences, si j'ai pu étudier l'action de la cocaïne sur nos leucocytes avec une exactitude suffisante, j'ai dû, pour apprécier la quantité de cocaïne toxique pour notre organisme, m'en tenir à des faits d'intoxication qui, forcément, manquent de précision. Or, pour donner la même exactitude aux deux termes de comparaison, j'ai fait porter les expériences suivantes sur des animaux. Ces recherches comparatives ont été faites sur le *lapin*, le *cobaye* et la *grenouille*. Voyons quels ont été leurs résultats.

I.

ACTION DE LA COCAÏNE CHEZ LE LAPIN

J'ai administré la cocaïne au lapin par deux voies : la voie *hypodermique* et la voie *stomacale*.

VOIE HYPODERMIQUE

Expérience n° 8.

(7 février 1892.) (1)

Le 7 février 1891, j'administre à un lapin de 1250 gr., par la voie hypodermique, 0g. 016 par kilog. de poids. Cette injection est faite au titre de 1gr. pour 1000, en quatre fois, de 10 h. 20 à 11 h. 25, et dans la région dorsale. Or, sauf l'anesthésie aux points d'injection, je ne constate aucune trace d'intoxication.

Expérience n° 9.

(10 février 1892.) (2)

Quelques jours après, le 20 février, je refais la même expérience, mais en portant le chlorydrate de cocaïne à 0g. 05 par kilogr. de poids. L'animal pèse seulement 1 kilogr. ; et je lui injecte en quatre fois 0g. 05 de chlorydrate de cocaïne en solution à 1g pour 1000, en cinq heures (9 h. 15 du matin à 2 heures de l'après-midi.

Or, dès cette dose, si je n'observe pas de phénomènes marqués d'intoxication, je constate, outre l'anesthésie au point d'inoculation, des secousses musculaires assez violentes.

(1) Voir les *Recherches sur les leucocytes*, fascicule 6, p. 71.
(2) Voir les *Recherches sur les leucocytes*, fascicule 6, p. 74.

Expérience n° 10.

(27 août 1893.)

J'administre à un lapin de 1600g., par la voie hypodermique, 0g. 10 de chlorydrate de cocaïne, soit un peu plus de 0g. 66 par kilogr. de poids. Cette injection est faite en solution à 1 pour 1000 en une heure et en vingt fois.

Or, sauf l'anesthésie et un peu d'ivresse dissipée, du reste, dans moins d'une heure, je ne constate aucune trace marquée d'intoxication.

Expérience n° 11.

(28 août 1893.)

Le lendemain je recommence la même expérience; et, sur un lapin de 1500g. J'injecte par la même voie 0g. 15 de chlorydrate de cocaïne et au même titre de 1 pour 1000, soit 0g 10 par kilogr. de poids. Cette injection est faite en dix fois et dans un intervalle de deux heures.

Or, à cette dose, outre l'anesthésie locale, je commence à constater quelques secousses musculaires dès la sixième injection, et, en plus, une ivresse portée plus loin que dans l'expérience précédente, et qui ne s'est dissipée que dans les deux heures suivantes.

En somme, nous avons abordé ici sûrement l'intoxication. Mais, dès le soir, toute trace de l'influence cocaïque avait disparu.

Expérience n° 12.

(7 octobre 1894.)

Voulant compléter ces expériences le 7 octobre 1894, j'administre à un lapin de 2 kilogr. par la voie hypodermique, en solution à 1 pour 1000, 0g. 30 de chlorydrate de cocaïne, soit 0g. 15 par kilog. de poids. Cette injection est faite en dix fois à dix minutes d'intervalle.

Or, dès la quatrième injection, je constate, outre l'anesthésie locale et quelques secousses musculaires, que l'animal présente des convulsions et une ivresse cocaïque allant jusqu'à la résolution musculaire complète.

Cette résolution musculaire se prolonge même pendant trente minutes environ; et ces divers troubles n'étaient pas encore dissipés d'une manière complète six heures après.

En résumé, par la voie hypodermique, j'ai donné le chlorydrate de cocaïne aux doses de 0g.016, 0g 05, 0g.06, 0g.10 et 0g.15 par kilogr. de poids; or, les résultats sont les suivants :

1° Avec 0g.016 de chlorydrate, je n'ai constaté que l'anesthésie locale;

2° Les doses de 0g.05, 0g.06, n'ont produit qu'un état d'ivresse qui s'est rapidement dissipé;

3° A la dose de 0g.10 et de 0g.15, les phénomènes d'intoxication se sont accentués, mais l'animal a survécu.

VOIE STOMACALE

Expérience n° 13.

(12 février 1892, n° 2.) (1)

Le 12 février, j'administre à un lapin de 1700g. le chlorydrate de cocaïne au titre de 2g. pour 1000, à la dose de 0g.10 par kilogr. de poids.

Cette administration est faite par la voie stomacale et en un seul temps.

Or, ce n'est qu'à la fin de l'administration que j'observe des frissons et de la cyanose des oreilles.

Toutefois, l'animal reste abattu, perd son appétit ainsi que son activité et meurt cinq jours après.

Expérience n° 14.

(12 février 1892, n° 1.) (2)

Dans cette expérience, j'ai poussé l'administration de la cocaïne jusqu'à la mort immédiate de l'animal. Ce toxique a été donné à un lapin de 1 kilogr.; et, comme pour le dernier, au titre de 2g. pour 1000.

Elle a été commencée à 9 h. 45, et l'animal n'a succombé qu'à 10 h. 10, après avoir absorbé 0g.28 de chlorydrate de cocaïne.

Ces expériences confirment d'abord celles par la voie hypodermique et les complètent. De même que les

(1) Voir le fascicule des *Recherches sur les leucocytes*, p. 84.
(2) Voir le 6e fascicule, page 87.

précédentes, elles établissent que par la voie stomacale, la dose de 0g.10 par kilogr. de poids, au titre de 1 pour 1000, la cocaïne provoque des phénomènes d'intoxication, mais qu'elle n'est pas subitement mortelle, et que, pour atteindre les doses subitement mortelles, il faut arriver à celles-ci environ de 0g.25 par kilogr. de poids.

D'après ces expériences, nous croyons que les quantités de cocaïne nécessaires pour produire la mort chez le lapin, sont sensiblement supérieures à celles qui suffisent pour la provoquer chez l'homme. La quantité de 0g.25 par kilogr. de poids pour l'homme de 60 kil., porterait la quantité nécessaire pour le tuer à 15g.; et nous avons vu que, même dans ces conditions, on ne saurait porter ce chiffre, pour nous, au-delà de 5 à 6g. Il faut donc en conclure que l'organisme du lapin est beaucoup moins sensible que le nôtre à la cocaïne.

Voyons maintenant qu'elle est la sensibilité de ses leucocytes à ce même agent.

II.

Action du chlorydrate de cocaïne sur les éléments figurés du sang du lapin.

Expérience n° 15.

(21 février 1892 n° 1.) (1)

Le 21 février 1892, je dispose par pointillage, sur un côté d'une lame à deux champs, une solution de chlo-

(1) Voir le fascicule des *Recherches sur les leucocytes*, p. 67.

rydrate de cocaine à 1g. pour 100; et je complète la préparation avec du sang de lapin.

L'expérience est commencée à 8 h. 30. Or, dès le premier examen, fait à peine quelques minutes après, tous les leucocytes du champ d'expérience sont immobiles, tandis que dans le champ témoin, à 3 heures de l'après-midi, les leucocytes avaient conservé leurs déplacements.

Quant aux hématies, elles ont encore leurs caractères normaux dans les deux champs.

Expérience n° 16.

(14 août 1891 n° 1.)(1)

Dans cette préparation, le chlorydrate de cocaïne a été expérimenté au titre de 0g.50 pour 100. Elle est terminée à 9 heures du matin. Or, dès le premier examen, je constate que dans le champ d'expérience les leucocytes ont moins d'activité et ont la forme sphérique; mais je puis les suivre au moins jusqu'à 4 heures du soir.

A ce titre, si la cocaïne donne immédiatement aux leucocytes du lapin la tendance à la forme sphérique, elle est insuffisante pour les tuer rapidement. Quant aux hématies, à ce titre, elle est sans action sur elles.

(1) Voir le 6e fascicule des *Recherches sur les leucocytes*, p. 65.

Expérience n° 17.

(21 février 1892 n° 2.) (1)

Dans cette expérience, la quantité de cocaïne n'a été descendue qu'à 0g.40 de cocaïne pour 100g. de sang. Le résultat est resté le même.

Dans le champ d'expérience, les leucocytes ont montré dès le contact une tendance à la forme sphérique; mais, plusieurs heures après, leurs déplacements étaient conservés.

Expérience n° 18.

(13 février 1892.) (2)

Même résultat pour le titre de 0g.30 p. 100. Cette expérience est commencée à 8 h. 35; et, dès le premier examen fait à 8 h. 43, la tendance à la forme sphérique est déjà manifeste. Cependant à 4 h. 30, les déplacements n'avaient pas disparu.

Expérience n° 19.

(8 février 1892, n° 1.) (3)

Même au titre de 0g.20 p. 100, je constate le même résultat. Cette expérience est commencée à 8 h. 45; et,

(1) Voir le 6e fascic. des *Recherches sur les leucocytes*, p. 63.
(2) Voir le 6e fascic. des *Recherches sur les leucocytes*, page 61.
(3) Voir le 6e fascic. des *Recherches sur les leucocytes*, page 59.

dix minutes après, la tendance à la forme sphérique est marquée. Cependant elle semble l'être moins qu'aux titres précédents. A 8 h. 20 du soir, les déplacements existent encore.

Expérience n° 20.

(5 octobre 1894, n° 1.)

Dans cette expérience, le chlorhydrate de cocaïne a été employé au titre de 0g.10. p. 100. Or, à ce titre, j'ai bien retrouvé la même modification, mais moins marquée et plus tardive.

L'expérience commence à 10 h. 05 ; et ce n'est qu'a 10 h. 30 que j'ai constaté dans le champ d'expérience la tendance à la forme sphérique. Elle s'est accentuée ensuite ; mais à 5 heures du soir les déplacements étaient encore assez nets.

Expérience n° 21.

(5 octobre 1894, n° 2.)

Enfin, la dernière expérience a été faite le même jour, au titre de 0g.05 p. 100. Elle a été commencée dans l'après-midi à 1 h. 25 ; et la tendance à la forme sphérique était des plus nettes à 2 h. 15. Mais les déplacements, tout en conservant ces caractères, existaient encore à 8 heures du soir.

RAPPORT ENTRE LES QUANTITÉS DE COCAINE QUI DONNENT LA FORME SPHÉRIQUE AUX LEUCOCYTES DU LAPIN ET CELLES QUI TUENT CET ANIMAL.

Ainsi, en résumé, nous avons expérimenté le chlorhydrate de cocaïne sur le sang du lapin aux titres décroissants de 1g., 0g.50, 0g.40, 0g.30, 0g.20, 0g.10 et 0g.05 p. 100; et les résultats ont été les suivants :

1° *Le titre limite qui tue instantanément les leucocytes de cet animal est compris entre* 1*g. et* 0*g.*50 *p.* 100; *et par conséquent nous pouvons le considérer comme égal à peu près à* 0*g.*70 *ou* 0*g.*80 *p.* 100;

2° *La tendance vers la forme sphérique s'est montrée manifeste jusqu'au titre de* 0*g.*05; *mais vu le temps qu'il lui a fallu pour apparaître, et vu aussi son action moins marquée, cette modification doit être considérée comme bien faible aux titres au-dessous;*

3° *Même le titre de* 1 p. 100 *qui tue instantanément ses leucocytes, est sans action sur ses hématies.*

Or, ces résultats établis, voyons à quels chiffres ils correspondent pour l'organisme du lapin :

1° Si, comme pour l'homme, nous supposons que chaque kilogramme de poids de lapin comporte 400 ou 500 grammes de liquide, nous arrivons à ce résultat que, pour donner la forme sphérique à la totalité des leucocytes d'un kilogramme de lapin, il faudra au

moins 0g.25 de chlorhydrate de cocaïne (soit environ 0g.05 p. 100), c'est-à-dire, d'une manière approximative, la même quantité que dans nos expériences sur le vivant nous avons vue être mortelle pour cet animal; et c'est là une première concordance que je tiens à signaler.

Pour tuer le lapin, il faut donc sensiblement la même quantité de cocaïne que pour donner la tendance à la forme sphérique à la totalité de ses leucocytes.

2° Mais une seconde concordance va ressortir en rapprochant les résultats obtenus chez l'homme et chez le lapin.

Sur le vivant, le kilogramme de poids de l'homme semble être deux à trois fois plus sensible à la cocaïne que le kilogramme de poids du lapin (5 à 6 gr. au lieu de 15 gr.); et les leucocytes du premier ont paru également dans nos expériences deux ou trois fois plus sensibles que ceux du second : (0g.02 au lieu de 0g.05).

La sensibilité des organismes à la cocaïne, au moins pour les deux que nous venons d'étudier, semble donc marcher parallèlement à la sensibilité de leurs leucocytes à cet agent.

Les leucocytes de l'homme sont deux ou trois fois plus sensibles à la cocaïne que ceux du lapin ; et il faut deux ou trois fois plus de cocaïne pour tuer 1 kilogramme d'homme que pour tuer un kilogramme de cet animal. Or, si à cette concordance j'ajoute la première, que l'homme et le lapin, malgré cette différence de sensibilité, meurent chacun sous l'influence des doses qui donnent à leurs leucocytes la forme sphérique, il me semble que, déjà, il est naturel de penser :

Que peut-être l'action que la cocaïne exerce sur les leucocytes entre pour une part dans le mécanisme de la mort par cet agent.

Passons maintenant aux expériences sur les autres animaux.

CHAPITRE VI

Action de la cocaïne sur le cobaye et sur les éléments figurés de son sang.

ACTION DE LA COCAÏNE SUR LE COBAYE

Ces expériences ont été faites par la voie *hypodermique* et par la voie *péritonéale*

VOIE HYPODERMIQUE

Expérience n° 22.

(6 août 1894.)

Dans l'après-midi du 6 août 1894, j'administre, par la voie hypodermique, à un cobaye de 500 grammes, une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 p. 100.

Cette solution est donnée par trois grammes à la fois, soit 0g 03 ; et les injections sont répétées d'abord à cinq minutes d'intervalle, puis à des intervalles un peu plus grands, jusqu'à la mort de l'animal qui a lieu lorsque la quantité totale injectée arrive à 0g.15, soit 0g.30 par kilogramme de poids.

Cette quantité, on le voit, peut être considérée comme identique à celle qui est mortelle pour le lapin.

Expérience n° 23.

(21 août 1894.)

Le 21 août, à 9 h. 10 du matin, j'injecte par la voie hypodermique à un cobaye de 600 grammes, 0g.15 de chlorhydrate de cocaïne, en solution à 2 p. 100. Cette quantité est injectée en trois fois, à cinq minutes d'intervalle. Les deux premières injections étaient de 0g.06 et la dernière de 0g.03. L'animal meurt à 9 h. 20, dix minutes aprés la dernière injection.

La quantité de chlorhydrate de cocaïne suffisante pour donner la mort immédiate a été ici de 0g.25 par kilogramme de poids.

VOIE PÉRITONÉALE

Expérience n° 24.

(8 août 1894.)

Le 8 août, de 2 h. 30 à 2 h. 35, j'injecte dans la cavité péritonéale d'un cobaye de 600 grammes, 1g.50 d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 p. 100, soit de nouveau 0g.15. Cette injection est faite en trois fois. Après quelques convulsions, la mort a lieu à 2 h. 38.

De même que dans l'expérience précédente la quantité du toxique injectée a été de 0g.25 par kilogramme de poids.

Expérience n° 25.

(11 août 1894.)

Dans la matinée du 11 août 1894, j'injecte dans la cavité péritonéale d'un cobaye de 600 grammes, 0g.16 de chlorhydrate de cocaïne en solution à 2 p. 100. Cette injection est faite en trois fois, à quelques minutes d'intervalle, et l'animal succombe quelques instants après la dernière.

La quantité de toxique administrée a donc été, du moins d'une manière approchée, de 0g.25 par kilogramme de poids.

Résumé. — Ainsi en résumé, sur ces quatre expériences, dans lesquelles on a pu apprécier la quantité de cocaïne suffisante pour tuer le cobaye, deux ont été faites par la voie hypodermique et deux par la voie péritonéale; et les résultats sont restés sensiblement les mêmes. La quantité injectée avant la mort a varié de 0g.30 à 0g.25 par kilogramme de poids, c'est-a-dire, comme je l'ai déjà fait remarquer, qu'elle est sensiblement égale à celle que nous avons trouvée pour le lapin. Il se pourrait même qu'elle fût trop élevée, car peut-être une quantité un peu moindre eût suffi pour

emmener la mort. Il faut tenir compte, en effet, qu'aucun de ces animaux n'a survécu plus de dix minutes à la dernière injection. Ces quantités sont donc celles qui sont rapidement mortelles. De sorte que le sens exact de ces expériences est le suivant :

Que la quantité de 0*g*.25 *à* 0*g*.30 *de chlorhydrate de cocaïne est suffisante pour donner la mort rapide à* 1 *kilogramme de cobaye.*

Voyons maintenant ce que vont nous dire les expériences faites sur le sang de cet animal.

ACTION DU CHLORHYDRATE DE COCAINE SUR LES ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG DE COBAYE

Expérience n° 26.

(25 septembre 1894.)

Action du chlorhydrate de cocaïne à 0*g*.20 *p.* 100.

Dans la matinée du 25 septembre 1894, je dispose par pointillage sur un côté d'une lame à deux champs, une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0g.20 p. 100; et je complète la préparation avec du sang de cobaye.

La préparation est terminée à 9 h. 15; et, dès le premier examen, fait quelques minutes après, je constate que les leucocytes du champ cocaïné ont moins d'activité que ceux du champ témoin; ils sont moins

étalés. A 10 h. 30, même déjà un certain nombre sont sphériques et immobiles ; et, à 12 h. 45 presque tous le sont devenus. Les hématies semblent intactes. Quant aux leucocytes du champ témoin, à 4 h. 30, ils jouissaient encore de toute leur activité.

Expérience n° 27.

(20 septembre 1894.)

Action du chlorhydrate de cocaïne à 0g.10 p. 100.

Le lendemain, je refais la même expérience, mais en descendant la solution de cocaïne à 0g.10 p. 100. La préparation est terminée à 9 h, 45. Or, dès le premier examen, fait à peine quelques minutes après, je puis constater que les leucocytes du champ cocaïné ont une tendance à la forme sphérique. A 1 h. 25, cette tendance s'est encore accentuée ; et à 3 heures, beaucoup sont déjà immobiles. Quant aux leucocytes du champ témoin, même à 5 heures, ils avaient encore toute leur activité.

Résumé. — Ces expériences sur le sang du cobaye sont moins complètes que celles faites sur le sang de l'homme et du lapin ; mais telles quelles sont, il me semble que déjà elles permettent des rapprochements utiles. Elles nous montrent, en effet, que, même à ce

dernier titre de 0g.10 p. 100, la tendance à la forme sphérique se constate immédiatement, et que la vie des leucocytes est écourtée.

En nous basant sur les expériences précédentes, nous pouvons donc bien supposer que la tendance à la forme sphérique se révélerait encore même au titre de 0g.05 p. 100 comme pour le lapin. Cette supposition, du reste, me paraît d'autant plus acceptable, que l'action des solutions à 0g.20 et 0g.10 a paru agir peut-être même plus activement sur les leucocytes du cobaye, que sur ceux du lapin Cela étant admis, nous retrouvons, nous le voyons, la même concordance que pour l'homme et pour cet animal.

La quantité de chlorhydrate de cocaïne nécessaire pour donner la mort au cobaye est la même que celle qui donne la tendance sphérique à la totalité de ses leucocytes.

CHAPITRE VII

Action de la cocaïne sur la grenouille et sur les éléments figurés de son sang.

ACTION DE LA COCAÏNE SUR LA GRENOUILLE

Ces expériences ont été faites par la *voie hyporder-mique* et par la *voie péritonéale.*

VOIE HYPODERMIQUE

Expérience n° 28.

(13 août 1894.)

Le 13 août 1894, à 9 heures du matin, j'administre à une grenouille de 50g., 1g 50 d'une solution de chlorydrate de cocaïne à 1 pour 100, soit 0g.015 en six fois, à cinq minutes d'intervalle, et l'animal meurt quelques minutes après la dernière injection. L'animal ne pesant que 50g., nous arrivons donc à établir que le kilogr. de grenouille aurait succombé à 0g.30 de chlorydrate de cocaïne, c'est-à-dire que sa sensibilité à ce toxique se rapproche beaucoup de celle du cobaye et du lapin.

Expérience n° 29.

(17 août 1994.)

Quatre jours après, je refais la même expérience, mais cette fois sur un animal de 35g. seulement ; et le résultat est sensiblement le même. Il suffit de 0g.01 de chlorydrate de cocaïne, en solution à 1 pour 100 pour tuer l'animal.

Nous le voyons donc, la dose toxique reste toujours dans les environs de 0g.30 par kilog. de poids.

VOIE PÉRITONÉALE

Expérience n° 30.

(15 août 1894.)

Le 5 août, à 9 heures du matin, je commence des injections d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1g. pour 100, dans la cavité péritonéale d'une grenouille de 35g. Ces injections de 0g.20 de solution sont faites à cinq minutes d'intervalle ; et l'animal meurt après la cinquième injection, c'est-à-dire qu'il a fallu 1g. de la solution, soit 0g.01 de cocaïne pour le tuer.

Résumé. — De ces trois expériences, dont deux ont été faites par la voie hypodermique et une dernière

par la voie péritonéale, nous devons donc conclure :

Que la sensibilité de la grenouille se rapproche beaucoup de celle du cobaye et du lapin ; et que la limite de la dose subitement mortelle pour elle, est d'environ 0*g*.30 *par kil. de poids.*

Voyons, maintenant, comme nous l'avons fait précédémment, quelle est la sensibilité de ses leucocytes à ce même agent.

ACTION DU CHLORHYDRATE DE COCAÏNE SUR LES ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG DE LA GRENOUILLE

Expérience n° 31.

(24 septembre 1894, n° 1.)

Action du chlorhydrate de cocaïne en solution à 0*g*.20 *pour* 100.

Dans la matinée du 24 septembre 1894, je dispose par pointillage, sur un côté d'une lame à deux champs, une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0g.20 pour 100g., et je complète l'expérience avec du sang de grenouille. Or, dès le premier examen, je constate la tendance à la forme sphérique dans le champ cocaïné. Cette tendance s'accentue dans l'heure suivante ; et, deux heures après le début de l'expérience, la plupart des leucocytes sont immobiles. Quant aux hématies, elles ont conservé leurs caractères normaux. Dans le

champ témoin, au contraire, les leucocytes avaient encore toute leur activité, même cinq heures après.

Expérience n° 32.

(25 septembre 1894, n° 2.)

Action de la cocaïne au titre de 05*g*. *pour* 100.

Dès que la préparation précédente est terminée, j'en fais une autre à un titre quatre fois moindre, à 0g.05 pour 100. Elle est terminée à 10 h. 45; mais elle n'est examinée qu'à 11 h. 15. Or, dès ce premier examen, je puis déjà constater une légère différence dans les mouvements des deux champs. Ceux du champ cocaïné, d'une manière générale, paraissent moins actifs. Cette différence, du reste, s'accentue à 12 h. 30; et, à 2 heures, elle est des plus manifestes. Quant au champ témoin, à 5 h. 30, les déplacements étaient encore des plus sensibles.

Ainsi donc, même à ce faible titre de 0g.05 pour 100, la cocaïne a pu donner assez rapidement la tendance à la forme sphérique aux leucocytes de la grenouille. Or, si nous supposons que pour cet animal, de même que pour l'homme, le lapin et le cobaye, la quantité moyenne de liquide correspond à 400 ou 500g. par kilog. de poids, nous arrivons de nouveau à cette double concordance :

1° Qu'il faut de 0g.30 à 0g 25 de chlorhydrate de cocaïne

pour donner la forme sphérique aux leucocytes d'un kilogr. de poids de grenouille;

2° *Que pour la grenouille, de même que pour les animaux précédents, il faut la même quantité de chlorhydrate de cocaïne pour tuer un kilogr. de leur poids et pour donner à la totalité des leucocytes de ce kilogr. de poids, la tendance à la forme sphérique.*

CHAPITRE VIII

Conclusions sur la mort par saturation.

Des faits cliniques relatifs à l'homme et des expériences faites sur le lapin, sur le cobaye et sur la grenouille, et d'une manière comparative des expériences faites sur les éléments figurés du sang de l'homme et de ces animaux, nous pouvons donc conclure :

1° Que, d'une manière constante, la cocaïne a agi à doses beaucoup plus faibles sur les leucocytes que sur les hématies.

Tandis, en effet, que nous l'avons vue manifester son action sur les leucocytes dès les titres de 0g.05 et même de 0g.02 pour 100, nous l'avons vue rester sans action sur les hématies, même au titre élevé de 1 p. 100.

Cette absence d'action, au moins rapide, même à ce titre, indique donc que ce n'est pas par les hématies que la cocaïne exerce son action.

2° Au contraire, si nous comparons les titres des solutions agissant sur les leucocytes d'un animal avec les quantités, qui sont toxiques pour le même animal,

nous trouvons toujours un rapprochement des plus marqués. Ce rapprochement, du reste, se traduit de deux manières. D'abord, il y a une concordance assez approchée pour chaque animal entre les quantités de cocaïne suffisantes pour tuer l'animal, et celles qui sont nécessaires pour imprimer à la totalité de ses leucocytes une même modification, c'est-à-dire une tendance marquée à la forme sphérique ; et ensuite cette concordance se maintient, quand il s'agit d'animaux ayant des résistances différentes à cet agent. La même différence de résistance des animaux se retrouve dans leurs leucocytes et dans la même proportion. C'est ce que nous avons pu constater pour l'homme d'une part et pour tous les animaux que nous avons étudiés d'autre part.

Si maintenant on veut bien se rappeler les considérations que j'ai présentées au début de cette étude sur les conditions dans lesquelles s'effectue la circulation des capillaires et des petits vaisseaux, on verra quelles modifications importantes peut subir cette circulation sous l'influence des variations de formes que la cocaïne, à la limite des doses toxiques, imprime aux leucocytes arrivés à la période de mobilité.

Sous l'influence de ces doses, en effet, même en supposant que la cocaïne fût également répartie dans la totalité des liquides de l'organisme, nous avons vu les leucocytes perdre leur forme étalée, et prendre une

forme subglobuleuse qui, incontestablement, doit gêner la circulation.

Que l'on suppose, par exemple, un vaisseau d'un calibre de 12 μ sur la paroi interne duquel rampe un leucocyte. Tant que cet élément sera étalé, son épaisseur ne dépassant pas 3 μ, il laissera un espace libre de 9 μ permettant à nos hématies de passer. Mais qu'au contraire, ce leucocyte prenne une forme subglobuleuse faisant ainsi une saillie de 6 à 8 μ dans l'intérieur du vaisseau, qu'en même temps sa consistance augmente; et ce vaisseau deviendra infranchissable pour les mêmes éléments. Or, les vaisseaux de ce calibre ne sont pas rares, nous le savons; ils sont forcément presque aussi nombreux que les capillaires et répandus dans tous les tissus et dans tous les organes. Cette gêne de la circulation sera donc générale; elle se produira dans la totalité de l'organisme. Or, étant donné que tissus et organes perdent leur fonction quand la circulation leur manque, on comprendra quels troubles considérables cette gêne de la circulation peut entraîner dans toutes les fonctions, et quel danger elle devient pour l'organisme pour peu qu'elle s'accentue.

Aussi, vu ces considérations sur la circulation des capillaires et des petits vaisseaux, vu l'importance bien connue de cette circulation sur le fonctionnement régulier des tissus et organes; vu enfin la conclusion à laquelle nous ont conduit les expériences précédentes établissant que la mort, sous l'influence de la cocaïne, n'arrive qu'aux doses suffisantes pour imprimer aux leucocytes

mobiles des modifications qui doivent forcément gêner la circulation de ces tissus et organes, je crois pouvoir terminer par cette conclusion :

Qu'il est probable que les modifications que la cocaïne imprime aux leucocytes mobiles interviennent dans la mort par cet agent au moïns dans les cas d'empoisonnement par la voie stomacale et à hautes doses, la seule que j'aie envisagée jusqu'à présent.

Cherchons maintenant à apprécier d'une manière comparative la sensibilité des autres tissus au même agent.

CHAPITRE IX

Action comparée de la cocaïne sur les leucocytes, sur l'organisme, sur les muscles et les nerfs.

Expérience n° 32.

(17 avril 1895.)

Dans l'après-midi du 17 avril 1895, j'administre par la voie hypodermique à une grenouille de 35g., 0g.01 de chlorhydrate de cocaïne en solution à $^1/_{100}$. Cette quantité, on le voit, correspond très sensiblement à 0g.39 de cocaïne pour 1 kilogr. de grenouille, quantité que les expériences précédentes nous ont appris être rapidement mortelles pour cet animal.

Cette injection est faite en quatre fois : à 2 h. 15, 2 h. 28, 2 h. 35 et 2 h. 40.

Dès la troisième injection, les mouvements respiratoires s'arrêtent; mais les réflexes, et notamment celui de l'œil, persistent. Toutefois, ils vont s'affaiblissant rapidement. Ils sont peu marqués à 2 h. 50; et, ils ont

tout à fait disparu à 3 heures. Le cœur continue à battre environ 40 fois par minutes.

A 9 h. 15, l'animal étant plongé dans l'insensibilité et la résolution les plus complètes, je découvre le sciatique; je l'isole sur deux tubes de verre et je constate que sa double excitabilité est intacte. Un courant de 4 à 5 dixmilliampères non-seulement fait contracter les muscles de ce membre, mais aussi ceux de l'autre membre inférieur et même ceux d'une partie du tronc. L'excitabilité directe des muscles est également intacte. Elle est un peu moins marquée, quand l'excitation électrique a lieu à travers la peau.

Cette expérience est renouvelée à 3 h. 30, à 4 heures et à 5 heures, avec le même résultat.

A 5 h. 30, j'enlève le sternum en laissant le cœur dans le péricarde. Les battements sont nets et réguliers. J'en compte 30 à la minute.

L'animal, placé dans le décubitus dorsal, est laissé dans une chambre humide.

A minuit, je trouve encore 24 mouvements des plus réguliers. Toute autre trace de vie a disparu. Toutefois, l'excitabilité nerveuse et musculaire, sous l'influence de faibles courants, persiste.

Le 8 avril 1895, à 6 heures du matin, le cœur a cessé de battre spontanément; mais il se contracte encore, quand on l'excite avec une épingle. Il est en état de vacuité complète.

J'incise le péricarde; et, pendant quelques instants, les mouvements reviennent. Mais à 7 heures, ils

ont de nouveau disparu, et ils n'apparaissent que sous l'influence des excitations mécaniques. Ce sont les ventricules, qui ont le mieux conservé la contractilité.

A 10 heures du matin, les mouvements du cœur ont cessé, et ce n'est qu'après plusieurs excitations qu'on voit une contraction revenir.

Enfin, à 11 heures, l'excitation électrique reste sans effet sur les muscles qui semblent être au commencement de la rigidité cadavérique. Il en est de même du cœur. L'électricité reste sans action sur lui. Il en est de même des sciatiques, qui restent tout à fait insensibles à cette excitation.

Expérience n° 33.

(19 avril 1895.)

Dans l'après-midi du 19 avril, je recommence la même expérience.

Grenouille de 20 g. seulement. Injection par la voie hypodermique, de 0g.005 de cocaïne en solution à $^1/_{100}$, ce qui donne environ 0g.25 de cocaïne par kilogr. de grenouille

Cette quantité de 0g.005 est injectée en deux fois : à 3 h. 20 et 3 h. 25.

Dès 3 h. 30, la peau est insensible, tout réflexe a disparu et la circulation est arrêtée.

A 3 h. 35, je puis traverser les muscles des membres avec une épingle sans provoquer le moindre mou-

vement. L'insensibilité et la résolution musculaire sont complètes.

A 3 h. 45, je dégage le sciatique, je l'isole, et, comme dans l'expérience précédente, je constate que le nerf a conservé sa double conductibilité. Son excitation par un courant d'un milliampère fait contracter non-seulement le membre inférieur correspondant, mais aussi ceux du bassin et de l'autre membre inférieur. Le courant électrique se transmet donc dans les deux sens. Les muscles se contractent également très vivement sans que je constate une grande différence entre ceux qui sont à nu et ceux qui sont couverts par les téguments.

A 3 h. 50, j'enlève le sternum, et j'incise le péricarde, de manière à mettre le cœur tout à fait à l'air. Il bat en ce moment régulièrement 50 fois par minutes.

A 4 heures, j'explore de nouveau la sensibilité du sciatique, et je la trouve encore intacte. Je dépose alors dans le creux qu'il occupe de la solution de cocaïne à $^1/_{100}$, de manière à le faire plonger dans ce liquide d'une manière complète. Je le laisse ainsi complètement immergé de 4 h. 10 à 4 h. 20. Puis j'explore de nouveau sa conductibilité, et je la trouve encore des plus vives. Il en est de même des muscles qui ont été en contact avec cette solution. Toutefois, je découvre alors le sciatique de l'autre côté, et je constate que son excitabilité électrique est mieux conservée. Il en est de même des muscles.

Faut-il voir dans cette différence l'action directe de

la cocaïne, ou bien seulement le résultat de l'épuisement provoqué par les excitations antérieures? Je ne saurais le dire.

A 5 heures, le cœur bat toujours régulièrement; il a maintenant 36 pulsations.

A minuit, ces pulsations continuent à 30 environ; elles sont très régulières. On suit très facilement les divers temps de la révolution cardiaque.

20 avril, 7 heures du matin. — Les battements sont encore des plus nets. Mais ce sont surtout les oreillettes qui ont conservé leurs mouvements; ceux des ventricules sont intermittents. Ils ne se réveillent que par instant; après quelques contractions complètes, ils s'arrêtent, laissant les oreillettes se contracter seules. Le nombre de contractions est de 20 par minutes.

Il en est de même à 10 heures du matin. En ce moment, la contractilité musculaire sous l'influence des faibles courants persiste, mais celle des deux nerfs sciatiques a complètement disparu.

A 2 heures de l'après-midi, l'excitation mécanique du cœur provoque encore quelques contractions de cet organe, et la faradisation donne également quelques secousses musculaires, mais relativement très faibles.

Les membres commencent à être envahis par la rigidité cadavérique.

A 4 heures, la rigidité cadavérique s'est accentuée; le cœur ne bat plus même après les excitations, et les muscles ne se contractent plus sous l'influence de l'électricité.

La rigidité cadavérique, la perte de contraction sous l'influence de l'électricité et la cessation des battements du cœur, semblent donc liées les unes aux autres et dépendre de la même cause.

Ainsi, dans cette expérience de même que dans la précédente, sous l'influence de la cocaïne à dose immédiatement toxique, nous avons vu se dérouler les phénomènes suivants :

1° *a*) Suppression de la respiration pulmonaire ;

b) Suppression de la sensibilité cutanée et par conséquent des réflexes ;

c) Insensibilité et résolution des muscles.

2° Dès lors, nous trouvons un état que l'on peut, à la rigueur, comparer à l'état comateux des animaux supérieurs. Si, en effet, chez ces derniers, en même temps que l'on constate l'insensibilité et la résolution musculaire, la respiration persiste, il faut remarquer que chez la grenouille, quoique la respiration pulmonaire ait cessé, la respiration cutanée persiste et peut suffire au maintien de la vie ;

3° Mais, dans cet état, les conductibilités nerveuses, motrice et sensitive, sont conservées. Nous les avons vu intactes plusieurs heures après l'établissement de cet état comateux.

Toutefois, cette conductibilité disparaît avant la contractilité. Le lendemain matin, en effet, tandis que cette dernière était conservée, les deux conductibilités des sciatiques avaient disparu.

4° Il en est de même, nous venons de le dire, de la contractilité musculaire. Elle persiste longtemps après l'apparition de l'état comateux ;

5° Je dois faire remarquer en plus, la longue persistance des battements cardiaques, qui ont survécu autant que la contractilité musculaire sous l'influence de l'électricité ; si bien que ces deux phénomènes semblent liés. Dans la première expérience, en effet, dans la matinée du 18, quand j'ai exploré la contractilité musculaire, vers les 11 heures, celle-ci avait disparu ; et il en était ainsi du cœur, même sous l'influence de cet agent. Dans la deuxième expérience, au contraire, le 20, à 10 heures du matin, le cœur avait encore des périodes de battement, et la contractilité musculaire était conservée. Si ce rapport était établi, il en résulterait que si le cœur continue à battre, ce n'est que parce que même dans cet état, son excitant naturel persiste ; et il deviendrait intéressant de chercher quel est cet excitant ;

6° La contractilité musculaire persiste plus longtemps que la conductibilité des nerfs.

7° Enfin, relativement à la sensibilité comparée des muscles, des nerfs, des leucocytes et de l'organisme lui-même à la cocaïne, ces expériences démontrent d'une manière bien nette que les quantités de cocaïne qui sont suffisantes pour imprimer des modifications facilement saisissables aux leucocytes, et aussi pour plonger l'animal dans le coma et le tuer, laissent in-

tactes pendant longtemps encore la contractilité musculaire et la conductibilité nerveuse;

Que par conséquent il faut chercher la cause de la mort produite par cet alcaloïde autre part que dans son action sur le tissu musculaire ou sur le tissu nerveux.

CHAPITRE X

Action de la cocaïne sur les leucocytes à doses non toxiques du vivant de l'animal.

Dans ce qui précéde, j'ai fait ressortir la concordance qui existe entre les doses de cocaïne qui sont toxiques pour l'animal et celles qui suffisent pour donner la forme sphérique à ses leucocytes ; et ensuite j'ai montré que ces mêmes doses laissent intacts les muscles et les nerfs. Mais jusqu'ici il ne s'est agi que des doses toxiques ; or, nous allons le voir, ces doses ne sont pas les seules auxquelles l'action de la cocaïne sur les leucocytes puissent être démontrées. J'ai pu démontrer cette action de la manière la plus évidente, même à des doses environ trois fois inférieures à celles qui sont rapidement mortelles (soit 0g.10 par kilogramme de poids sur le lapin); et il est probable qu'elle pourrait l'être également avec des doses beaucoup moindres, c'est-à-dire celles qui avoisinent les doses médicamenteuses.

Héricourt et Richet (1), voulant répéter pour les

(1) 2 et 23 décembre 1893. Société de biologie-hypoleucémie. Héricourt et Richet.

substances chimiques les expériences que Banti (1) et Werigo (2) avaient faites sur les microbes, ont injecté dans le système veineux du chien un certain nombre de ces substances; et ils ont constaté que sous l'influence de quelques-unes d'entre elles, le nombre des leucocytes restait constant, tandis que sous l'influence de certaines autres ce nombre diminuait momentanément d'une manière sensible pour revenir ensuite à son état normal.

Ces physiologistes distingués, du reste, ne s'en sont pas tenus là, et, poussant leurs expériences plus loin, ils ont établi que pendant que les leucocytes manquent dans la partie circulante du sang, ils ne sont ni dans la rate ni dans le foie, et que probablement ils doivent rester dans les capillaires. Quant à la cause de cet arrêt momentané dans les capillaires, ils pensent qu'elle réside soit dans une modification des leucocytes les rendant moins aptes à franchir ces vaisseaux, soit dans un état des capillaires eux-mêmes, gênant leur passage.

Or, en comparant les résultats obtenus par MM. Héricourt et Richet avec ceux que m'avaient donnés mes expériences sur les leucocytes, je fus frappé de ce fait que les substances qui, dans leurs mains avaient été hypoleucémiques, étaient celles qui dans mes expériences, aux titres employés par ces auteurs, donnaient la

(1) G. Banti. — *Archivis per la scienze mediche*, vol. XII, n° 9, 1888. Destruction des bactéries dans l'organisme.

(2) Werigo. — *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 7, p. 478 : 25 juillet 1892.

forme sphérique aux leucocytes; et qu'au contraire, celles qui dans leurs mains étaient restées sans résultat sur le nombre des leucocytes, étaient celles qui, dans mes expériences, aux mêmes titres, étaient restées sans action sur ces éléments.

Cette explication se présenta donc tout naturellement à ma pensée : que si les leucocytes restent dans les capillaires, c'est que sous l'influence de ces agents ils deviennent sphériques et rigides, et que par conséquent ils restent ainsi comme enclavés dans ces vaisseaux; mais que, n'étant pas tués, ils peuvent ensuite reprendre leurs mouvements et reparaître dans le courant sanguin. Toutefois, tenant compte également que la plupart des substances employées par M. Héricourt et Richet, contractent fortement les vaisseaux, je pensai que cette contraction pouvait également prendre une part importante dans cet arrêt des leucocytes, une fois devenus sphériques et rigides; et j'arrivai ainsi à supposer que la cause de l'hypoleucémie constatée par ces expérimentateurs devait être en même temps *leucocytique et vaso-motrice.*

Ce fait, on le voit, venait tout à fait à l'appui de cette idée, que les leucocytes, sous l'influence de certains agents, peuvent prendre une forme globuleuse et lui apportait une preuve nouvelle. Mais la cocaïne n'ayant pas été expérimentée par MM. Héricourt et Richet, je voulus soumettre mon hypothèse à cette nouvelle épreuve. Or, le résultat de mes expériences faites sur le lapin a été pleinement confirmatif. C'est ce que vont établir les faits suivants.

Expérience n° 34

(2 mars 1894) (1).

Le 2 mars 1894, à 1 h. 45 de l'après-midi, je fais l'hématimétrie d'un lapin pesant 2 kilogrammes, et je trouve les chiffres suivants :

Hémat., 5,600,000; leucoc., 8,000; Rapport, 1/700.

Puis, de 2 h. 15 à 3 h. 5, j'injecte à cet animal 0 g. 20 de chlorhydrate de cocaïne en solution à 1/100, par 2 grammes de solution à la fois, soit en tout 0g.10 de cocaïne par kilogramme de poids. Enfin, à 3 h. 15, je refais l'hématimétrie en suivant le même procédé qu'avant l'injection (numération de trois carrés pour les hématies et de 100 carrés pour les leucocytes) et je trouve les chiffres suivants :

Hém., 5,760,000; leuc., 4,000; rap. numér. 1/1400.

C'est-à-dire que *le nombre des hématies n'a pas varié d'une manière sensible, et que celui des leucocytes a diminué à peu près de la moitié.*

Expérience n° 35.

(18 mars 1894.)

Le 18 mars, je recommence la même expérience, à la même dose et en suivant le même procédé.

(1) *Midi médical.* — Recherches sur la l'hypoleucémie de MM. Héricourt et Richet, par le Dr Maurel, in-8°, 23 mars et 15 avril 1894.

Le lapin pèse également 2 kilogrammes. A 2 h. 15 de l'après-midi, je fais l'hématimétrie, et je trouve les chiffres suivants :

Hém., 5,500,000; leuc., 7,400 ; rapp. numér. 1/740.

Ces numérations faites, de 2 h. 45 à à 3 h. 15, j'injecte à cet animal par la voie hypodermique 0g.20 de chlorhydrate de cocaïne en solution à 1/100, soit également 0g.10 par kilogramme de poids.

Puis, après avoir attendu quarante minutes pour laisser à la totalité de la cocaïne le temps d'être absorbée, je fais de nouveau l'hématimétrie, et je trouve :

Hém., 5,500,000 ; leuc., 1860 ; rapp. numér. 2,950.

Le nombre des hématies n'a donc pas varié sensiblement et celui des leucocytes est quatre fois moindre.

Ces expériences sur la cocaïne sont donc d'abord tout à fait confirmatives de l'hypothèse que j'avais faite pour interpréter les faits publiés par Héricourt et Richet. L'hypoleucémie passagère signalée par ces auteurs, tient si bien aux causes que j'avais invoquées : la forme globuleuse des leucocytes et la contraction des vaisseaux, qu'il suffit de prendre une substance comme la cocaïne jouissant de ces propriétés pour retrouver également l'hypoleucémie.

Mais, en outre, et c'est ce qui nous intéresse le plus ici, les expériences précédentes :

1° Viennent apporter, quoique d'une manière indirecte,

une nouvelle preuve en faveur du rôle que je faisais jouer aux leucocytes dans la mort de l'organisme. En rendant probable, en effet, que sous l'influence de la cocaïne ces éléments prennent la forme sphérique, ces expériences rendaient également probable la gêne de la circulation à laquelle j'attribue cette mort ;

2° *Enfin, ces expériences démontrant que cette action de la cocaïne sur les leucocytes s'exerce déjà avec des doses de beaucoup inférieures à celles qui sont rapidement mortelles pour l'organisme, d'une part, ne font que mieux ressortir la plus grande sensibilité des leucocytes à cet agent comparativement au tissu musculaire et aux nerfs ; et, d'autre part, elles rendent admissible que la cocaïne puisse encore exercer une action sur les leucocytes, même aux doses thérapeutiques.*

CHAPITRE XI

Anatomie pathologique de la mort par saturation.

On le voit, grâce à ces preuves d'ordre physiologique cette hypothèse était devenue aussi probable que possible. Mais quelque probable qu'elle fût, la démonstration anatomique lui manquait; or, c'est cette démonstration anatomique que j'ai cherchée dans ces dernières expériences.

La mort par saturation de l'organisme, je l'ai dit, trouverait son explication dans la gêne de la circulation due à la forme subglobuleuse que prendraient les leucocytes, et aussi à la contraction des petits vaisseaux favorisant le rôle des leucocytes dans la gêne de la circulation. Cette mort; nous l'avons vu, coïncide pour chaque espèce animale avec les doses qui donnent aux leucocytes une tendance marquée vers la forme sphérique. Il ne s'agit donc pas ici d'arrêt complet de la circulation, mais le plus souvent seulement de gêne et de diminution de cette circulation. Aussi devons-nous nous attendre à trouver les modifications de la

circulation moins marquées. Cependant nous allons le voir, l'anatomie ne laisse pas de doute à cet égard.

Pour bien saisir les modifications apportées à la circulation par la cocaïne dans ces conditions, j'ai d'abord étudié l'état de la circulation dans les cas de mort dans lesquels les leucocytes restent étrangers.

Ces genres de mort sont *la section du bulbe, la mort par embolie pulmonaire, et la mort par les toxiques n'ayant pas d'action sur les leucocytes.*

Section du bulbe. — J'ai pratiqué la section du bulbe sur le *cobaye* et sur la *grenouille.*

Pour le *cobaye*, après la section du bulbe, j'ai pris immédiatement une partie du mésentère et je l'ai étendue sur des lames de liège. Ce mésentère a été plongé immédiatement dans une solution d'acide osmique à $^1/_{200}$, puis coloré, soit à l'hématosine, soit le plus souvent au picro-carmin, et enfin monté dans la glycérine.

Sur ces préparations, j'ai toujours trouvé les capillaires et les petits vaisseaux fortement contractés. Les capillaires ne contiennent que peu d'éléments. Beaucoup même sont tout à fait vides (fig. 1). Les dimensions, aussi bien des petits vaisseaux que des capillaires, sont souvent moindres que celles des hématies, de sorte que ces éléments sont même fortement comprimés.

Il en est de même des leucocytes ; mais on ne voit pas que ces derniers aient été un obstacle à la circu-

lation des hématies. Du reste, les leucocytes sont peu nombreux dans ces vaisseaux.

Grenouille. Le mésentère de la grenouille, après la section du bulbe, a été préparé comme celui du cobaye.

Les caractères généraux de la circulation sont les mêmes que chez cet animal et encore plus marqués. Un certain nombre de capillaires sont vides et de dimensions manifestement inférieures à celle des hématies. Parfois même au niveau des noyaux des cellules endothéliales leur calibre semble supprimé.

D'autres contiennent des hématies et des leucocytes, mais ces éléments sont assez comprimés pour être déformés. Sous l'influence de ces pressions latérales, les bords des hématies se relèvent (fig. 2). Les leucocytes sont relativement peu nombreux ; et encore on ne voit pas qu'ils aient arrêté la marche des hématies. Assez souvent on les trouve isolés.

En résumé, les caractères de la circulation capillaire dans la mort par la section du bulbe sont :

1° *La vacuité presque complète des capillaires ;* 2° *leur rétrécissement se révélant par la petitesse de leur calibre et la compression des éléments qu'ils contiennent ;* 3° *enfin l'absence d'arrêt de la circulation par les leucocytes.*

Embolie pulmonaire. — La mort qui semble le mieux respecter la circulation capillaire générale est celle qui est due aux embolies pulmonaires inertes.

J'ai sacrifié un lapin en injectant par une veine auri-

culaire de la poudre de lycopode, et la mort a été instantanée (1). Or, le mésentère de cet animal, préparé comme précédemment, permet de constater les faits suivants :

1° *Les capillaires et les vaisseaux paraissent avoir conservé leurs dimensions normales ;*

2° *Ils ne contiennent que peu d'éléments. Mais ceux qui s'y trouvent ne sont nullement comprimés ;*

3° *Si des leucocytes s'y rencontrent, on voit facilement qu'ils n'ont pas gêné la circulation.*

Curare. — Enfin, le curare n'ayant aucune action sur les leucocytes à la dose où il est toxique pour l'organisme, il m'a paru intéressant de comparer la circulation capillaire après la mort sous l'influence de ce toxique, avec celle qui suit la mort par la cocaïne.

Sur le mésentère de la grenouille, préparé par l'acide osmique et le picro-carmin, on constate les faits suivants :

Les capillaires et les petits vaisseaux sont dilatés, et quelquefois largement. La plupart des capillaires et les grands vaisseaux sont gorgés par les hématies et les leucocytes. Dans certains cas, on voit que les éléments ne touchent pas la paroi des vaisseaux (fig. 4). Dans d'autres cas, je l'ai dit, les vaisseaux sont gorgés par les hématies et les leucocytes. Mais les hématies ont le

(1) Dans cette mort, les caractères du poumon sont les mêmes que ceux que l'on trouve à la suite de la mort par la cocaïne en injections intra-veineuses ; il en est de même des phénomènes qui précèdent la mort.

plus souvent conservé leur forme; elles ne sont pas déformées. Les seules qui aient subi quelque modification sont celles qui touchent les leucocytes (fig. 10). Ceux-ci sont le plus souvent sphériques, et on voit qu'en prenant cette forme ils ont exercé des pressions égales sur toutes les hématies qui sont à leur contact (fig. 10 A. et B.). Mais on ne voit pas que les leucocytes aient arrêté les hématies.

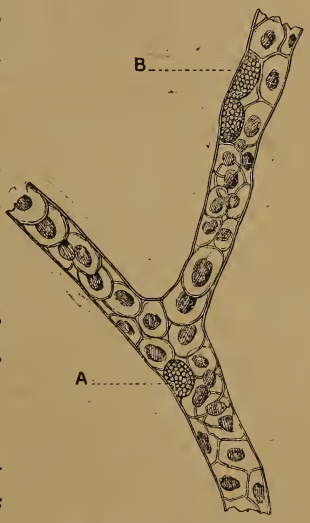


Fig. 10. Petit vaisseau pris sur le mésentère d'une grenouille sacrifiée par le curare.

Ainsi en résumé, *dans aucun de ces genres de mort, nous n'avons vu les leucocytes gêner la circulation et encore moins l'arrêter.*

Passons maintenant à l'étude de la circulation dans la mort par la cocaïne.

Cocaine. — J'ai sacrifié par la cocaïne des grenouilles et des cobayes. J'ai employé pour chacun de ces animaux la voie hypodermique, la voie stomacale et la voie péritonéale; pour chacun d'eux, j'ai donné la mort tantôt par la dose toxique *minima*, tantôt par des quantités de toxiques sensiblement supérieurs. Enfin, le mode de préparation des mésentères a été le même que précé-

demment. Or, sans qu'il soit nécessaire de reproduire ici toutes ces expériences dans leurs détails qui souvent, du reste, se répètent, je les résumerai ainsi qu'il suit, en complétant cet exposé par les figures ci-jointes.

Grenouille. — Avec la dose toxique *minima*, donnée par la voie hypodermique, les capillaires sont rétrécis; et, quoique à un plus faible degré, il en est de même des petites artères et des petites veines.

Sous l'influence de cette contraction, les hématies sont souvent comprimées par les vaisseaux dans le sens de leur largeur et leur bords relevés, comme je l'ai indiqué après la section du bulbe.

L'intérieur des capillaires et surtout celui des petits vaisseaux est plus riche en leucocytes qu'à l'état normal ; et souvent, on le voit manifestement, ces éléments ont gêné ou arrêté la circulation.

Fig. 11. Capillaire d'une grenouille sacrifiée par la cocaïne donnée par la voie stomacale.

L'arrêt des hématies peut être dû à un leucocyte placé sur le côté du calibre d'un vaisseau et laissant encore un espace, mais cet espace étant insuffisant pour laisser passer une hématie. On voit, dans ce cas, que l'hématie a cherché à passer entre les leucocytes et la paroi du vaisseau (fig. 11, 8). Mais parfois aussi, on voit une hématie qui s'est déformée sur le leucocyte, en appuyant sur ce dernier élément (fig. 12).

Dans les vaisseaux d'un calibre un peu plus grand, on voit que les leucocytes sont plus nombreux qu'à l'état normal, et que souvent ils gênent la circulation

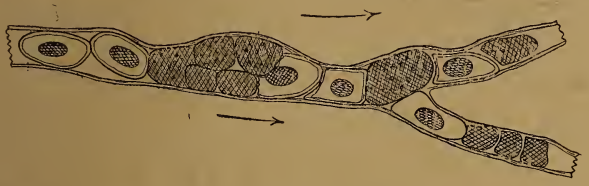


Fig 12. Petit vaisseau du mésentère d'une grenouille sacrifiée par la cocaïne donnée par la voie stomacale.

soit en se réunissant plusieurs pour occuper le calibre de ce vaisseau d'une manière complète (fig. 11), soit en se plaçant sur un côté et en gênant seulement le passage des hématies (fig. 9 et 13).

Ces différentes dispositions s'accentuent encore davantage même avec la dose toxique *minima* seulement, quand elle a été donnée par la voie péritonéale ou stomacale (fig. 12). Ici, on le comprend, l'action a été plus directe ; et quoique la dose *minima* seule soit donnée, la cocaïne agit sur les vaisseaux du mésentère à un titre plus concentré. Nous trouvons donc ici la contraction des capillaires, entraînant la compression des hématies et des leucocytes, et l'arrêt de la circulation par les deux procédés indiqués ci-dessus.

Mais c'est surtout lorsque la quantité de cocaïne a dépassé la dose limite, que les troubles de la circulation sont marqués. Ce sont les mêmes, mais à un degré plus élevé.

Dans ces expériences, c'est une dose sensiblement supérieure à la dose limite qui a été employée.

J'ai administré cette dose par la voie hypodermique, la voie péritonéale et la voie stomacale. Or, par ces trois voies, les troubles sur le mésentère sont des plus nets, surtout par les deux dernières.

Dans ces cas, ces troubles sont partout. Certains capillaires sont assez contractés pour déformer les hématies. Le nombre des leucocytes est augmenté dans une proportion qui étonne. Ils sont mêlés aux hématies, et on les voit manifestement gêner ou arrêter la circulation sur de nombreux points. Tantôt, comme sur la figure 8, c'est un seul leucocyte qui remplit tout le calibre, et on voit que l'hématie en amont s'est déformée sur lui. Dans ce cas, il peut se faire qu'en amont de cet arrêt, la pression sanguine ait dilaté le vaisseau (fig. 8 et 12). Cet arrêt, par un seul leucocyte, se voit assez fréquemment aux embranchements, à la naissance des capillaires ; la figure 12 nous en offre un exemple.

Dans d'autres cas, deux leucocytes ou plusieurs sont nécessaires pour fermer le vaisseau, et ils peuvent alors même le dilater ; c'est ce que nous voyons sur la figure 12. Ici cinq leucocytes ont constitué un obstacle insurmontable. On voit la même disposition qui, du reste, est très fréquente, dans la figure 11. L'embolie est également constituée par quelques leucocytes, mais placés d'une manière un peu différente.

Du reste, dans ce cas, ce n'est pas seulement dans

les capillaires, et les vaisseaux ne laissant guère passer qu'une ou deux hématies que l'on observe ces arrêts de la circulation. On les observe également dans des vaisseaux d'un calibre plus élevé. J'en ai fait dessiner deux exemples.

Dans la figure 9, on voit une réunion assez nombreuse de leucocytes, dont beaucoup ont des dimensions qui ne dépassent pas celles des hématies, cons-

Fig. 13. Petit vaisseau du mésentère d'une grenouille sacrifiée par la cocaïne donnée par la voie stomacale.

tituer un arrêt des plus nets. Les hématies se sont engagées sur un point entre ces éléments et la paroi ; mais elles n'ont pu franchir le passage. Sur ce point, on voit que les dimensions du vaisseau ont augmenté. Je pense qu'il est difficile de trouver une preuve anatomique plus nette de l'arrêt de la circulation sous l'influence que j'indique.

Dans la figure 13, la disposition se rapproche sensiblement de la précédente. Mais ici, l'embolie ou la thrombose leucocytique est beaucoup plus étendue. Quelques hématies ont également essayé de passer sans y réussir. Quelques-unes sont même enclavées parmi

les leucocytes. Ici encore la démonstration me paraît des plus nettes.

Cobaye. — Nous allons trouver les mêmes faits dans les recherches sur le cobaye. Comme pour la grenouille, c'est sur le mésentère que ces recherches ont été faites, et le mode de préparation est resté le même.

Avec les doses *minima* toxiques, on constate :

1° Une forte contraction des capillaires et des vaisseaux. Sous l'influence de cette contraction, beaucoup de capillaires sont même tout à fait vides, et assez souvent les éléments qu'ils contiennent sont comprimés (fig. 3) ;

2° On voit aussi, sur certains vaisseaux un peu plus

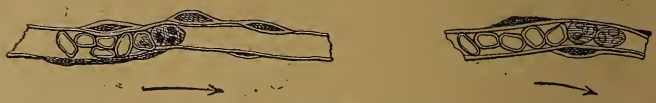


Fig. 14 et 15. Capillaires du mésentère du cobaye sacrifié par la cocaïne donnée par la voie stomacale.

grands, leur calibre être complètement fermé par un leucocyte (fig. 14 et 15) ; mais tant que l'on reste à ces doses minima, la proportion des leucocytes relativement aux hématies est peu augmentée , et il n'existe pas d'agglomération des leucocytes.

Avec des doses sensiblement supérieures, on constate les mêmes modifications de la circulation, et plus accentuées. Les fins capillaires sont toujours fortement contractés, et, le plus souvent vides ou comprimant les

quelques éléments qu'ils contiennent. Mais, en outre, la proportion des leucocytes, relativement aux hématies, est augmentée dans la partie circulante du sang, de sorte que l'on voit plus fréquemment l'arrêt des hématies par les leucocytes. La figure 15, prise sur le mésentère d'un cobaye ayant succombé à l'administration de la cocaïne donnée à haute dose par la voie stomacale, représente la disposition la plus fréquente de cet arrêt.

De ces recherches anatomiques faites sur la grenouille et sur le cobaye, en administrant la cocaïne de telle

Fig. 10. Petit vaisseau du mésentère d'un cobaye sacrifié par la cocaïne donnée par la voie stomacale.

manière qu'elle ait le temps de se répandre uniformément dans tout l'organisme, il résulte donc que les deux principales modifications que présente la circulation, sont :

1° *Une contraction des petits vaisseaux pouvant aller parfois jusqu'à l'oblitération presque complète.*

2° *L'arrêt ou la gêne de la circulation des hématies par les leucocytes, qui, prenant une forme globuleuse et devenant plus consistants, diminuent le calibre de ces vaisseaux ou l'obturent complètement.*

CHAPITRE XII

MORT ACCIDENTELLE

Accidents et mort sous l'influence de la cocaïne à petites doses.

Dans ce qui précède, on comparant l'action de la cocaïne sur l'animal et sur les leucocytes, nous sommes arrivés à établir ces deux concordances : D'abord que, quelle que soit la sensibilité d'un animal à la cocaïne, la sensibilité de son organisme correspond à celle de ses leucocytes; et ensuite, que pour chaque animal, la mort arrive à la dose qui donne à ses leucocytes la tendance à la forme sphérique.

Les leucocytes de l'homme sont deux ou trois fois plus sensibles à la cocaïne que ceux du lapin, du cobaye et de la grenouille, et la dose qu'il faut pour tuer un kilogr. d'homme, est deux ou trois fois moindre que celle nécessaire pour tuer un kilogr. de ces animaux. De sorte que, par ces concordances seules, déjà on était conduit à supposer que peut-être l'action de la cocaïne sur les leucocytes joue un certain rôle dans la mort et les accidents par cet agent.

Puis, en étudiant d'une manière comparative l'action

de la cocaïne sur les leucocytes et sur les autres éléments histologiques importants, nous avons trouvé que c'étaient les leucocytes qui étaient le plus sensible à cet agent.

Enfin, l'anatomie pathologique est venue nous démontrer les troubles circulatoires que nous avions admis pour expliquer les dangers de la cocaïne; de sorte qu'ainsi, non-seulement l'intervention des leucocytes dans la manifestation de ces accidents se trouve confirmée, mais que même nous avons pu pénétrer le mécanisme de cette intervention.

Mais, on l'a vu, dans les considérations qui ont servi à confirmer notre hypothèse, il ne s'est agi que des accidents et de la mort se produisant à des doses élevées, et dans les conditions ordinaires de l'intoxication. Ces doses, en effet, par kilogramme de poids, ne descendent pas au-dessous de 0g.08 à 0g.10, chiffres que nous avons trouvés pour l'homme et vont, pour les animaux, jusqu'à 0g.25. Pour l'homme, nous arrivons donc approximativement à une quantité totale de 5 à 6g. pour produire la mort immédiate.

Or, je dois l'avouer, si l'intervention des leucocytes dans ces cas, trouve un appui dans les concordances que je me suis attaché à démontrer, et, dans l'anatomie pathologique, cette explication ne saurait convenir pour les morts ou les accidents que l'on a signalés déjà bien souvent chez l'homme, et dans lesquels la quantité injectée ne dépassait pas 0g.20 de cocaïne. La dose de cocaïne se trouve ainsi descendue à 0g.003 environ par

kilogr. de poids, c'est-à-dire à un titre auquel, d'après nos expériences, elle ne saurait exercer aucune action bien dangereuse sur nos leucocytes.

C'est donc là, on le voit, une objection des plus sérieuses. Il parait, en effet, impossible d'expliquer le second genre de mort par le même mécanisme que pour le premier. Or, nous allons le voir, cette objection qui, tout d'abord, semble si contraire à l'explication de la mort par les leucocytes, est devenu un des arguments les plus puissants en sa faveur.

Examinons, du reste, les faits avec attention.

Déjà, dans un certain nombre d'expériences, j'avais été frappé de la différence d'action de la cocaïne selon les titres des solutions auxquels je l'administrais, surtout quand il s'agissait de la voie hypodermique.

Tandis, en effet, que je pouvais arriver aux doses de 0g.05 par kilogr. de poids sans produire des troubles marqués en les donnant en solutions étendues, à 1 pour 1000, comme dans les expériences des 7 et 10 février 1892, des quantités moindres provoquaient des phénomènes inquiétants, en me servant de solutions plus concentrées. C'est ce qui va ressortir des faits suivants :

Expérience n° 35.

(11 février 1892.)

Le 10 février 1892, j'administre par la voie hypodermique à un lapin de 1 kilog. environ, 0g.02 de

chlorhydrate de cocaïne, en solution à 5 pour 100, titre figurant dans nos formulaires pour les injections hypodermiques ($^1/_{20}$).

A 9 h. 20, j'injecte dans la région dorsale 0g.10 de cette solution sans produire aucun résultat. Puis, 15 minutes après, je recommence l'injection de la même quantité, c'est-à-dire que j'ai injecté seulement en tout 0g.01 par kilogr. de poids, et presque aussitôt des tremblements violents se montrent; il y a même de véritables convulsions. Mais bientôt ces troubles musculaires se calment.

A 9 h. 35, quand ces troubles sont calmés, je recommence l'injection de la même quantité; et immédiatement je ramène les mêmes phénomènes musculaires.

Enfin, à 10 h. 5, je fais une quatrième injection; et, cette fois, les phénomènes sont si menaçants, que je puis croire que l'animal va succomber. Cependant, peu à peu, ces troubles s'appaisent de nouveau; et, dans l'après-midi, l'animal recommence à manger. Le lendemain matin, à 8 heures, je le trouve mieux; il mangeait et avait repris en partie sa vivacité, lorsqu'après une agonie de quelques minutes je le vis succomber.

Ainsi, même en innocentant la cocaïne de la mort de l'animal, il résulte au moins, de cette expérience, qu'il a suffi d'une dose de 0g.01 par kilogr. de poids donné à ce titre de 5 pour 100 pour produire des troubles musculaires des plus marqués, et que 0g.02 en ont produit de menaçants.

Expérience n° 36.

(15 février 1894.)

Quelques jours après, je recommence l'expérience avec les solutions concentrées, et cette fois même à un titre double, à 10 pour 100. Le lapin pèse 1500g.

A 9 h. 20 du matin et à 9 h. 25, je pratique deux injections, chacune de 0g.10 de cette solution, soit en tout 0g.02 de chlorhydrate de cocaïne, un peu plus de 0g.01 par kilogr. de poids. Or, dès cette deuxième injection, les frissons commencent, et la respiration devient profonde et saccadée. Bientôt même apparaissent des convulsions; et, après une troisième injection de la même quantité, portant cette fois la cocaïne à 0g.02 par kilogr. de poids, les troubles prennent une telle intensité que je crois que l'animal va succomber.

Cependant, de même que je l'avais vu dans l'expérience précédente, les symptômes s'amendent; et je puis continuer l'injection de la cocaïne jusqu'à 0g.15, soit 0g.10 par kilogr. de poids. Chaque nouvelle injection provoque le retour des mêmes phénomènes, et je les vois se calmer de nouveau; si bien que, contrairement à mes prévisions, cet animal que je croyais de voir succomber quelques instants après ma dernière injection, a résisté, et qu'il a repris ensuite toute sa vivacité.

Mais, il n'en ressort pas moins de cette expérience qu'à ce titre de 10 pour 100, il a suffi de dépasser de

peu, 0g.01 de cocaïne par kilogr. de poids pour provoquer des symptômes des plus menaçants.

Sans qu'il soit nécessaire de donner ici ces expériences, je puis dire que j'ai trouvé cette même différence de sensibilité dans mes recherches sur le frisson. Seules, les solutions concentrées provoquent ce phénomène; et elles le provoquent avec des quantités minimes de cocaïne, tandis qu'avec les solutions faibles on peut faire pénétrer des quantités dix fois supérieures sans le produire.

Ce résultat doit donc être considéré comme acquis, que les troubles constatés dans ces expériences tiennent aux titres élevés des solutions employées. Or ces expériences, il me semble, sont aussi comparables que possible avec les accidents que l'on a signalés chez l'homme. Nous les avons produits, en effet, sûrement sur le lapin, avec environ 0g.01 par kilogr. de poids, c'est-à-dire avec une quantité de cocaïne de vingt-cinq à trente fois inférieure à celle qui lui donne la mort quand on administre cette substance en solutions faibles.

En établissant la même proportion pour l'homme, la quantité subitement mortelle pour un sujet de 60 kilogr. étant au maximum de 5 à 6g., nous arrivons à ce résultat que ces mêmes accidents pourront être produits par une dose de 0g.15 à 0g.25 de cocaïne, si on la donne en solution concentrée.

Or, qu'il me soit permis de le faire remarquer, ce résultat est doublement confirmatif de la clinique. D'abord au point de vue de la quantité, qui se rapproche

sensiblement de celles qui ont été administrées le plus souvent lorsqu'il y a eu des accidents graves ; et aussi au point de vue du titre des solutions employées, puisque ces accidents ne se sont montrés qu'avec les solutions fortes, tel que $^1/_{20}$ (1).

Ces expériences venaient donc de faire faire un premier pas dans la recherche de l'explication de ces accidents Elles avaient rendu probable, je l'ai dit, que ces accidents sont dus à l'état de concentration des solutions de cocaïne : *Ils dépendent non de la dose mais du titre.*

Or, ce fait étant admis, l'explication suivante se présenta à mon esprit. Je supposai que ces solutions de 5 à 10g. pour 100 étant fortement leucocytides, il se peut qu'au moment où elles arrivent au contact des leucocytes, elles les rendent sphériques, qu'elle leur fassent perdre leur adhérence ; et que, dès lors, ceux de ces éléments dont le diamètre dépasse le calibre des petits vaisseaux, ou bien gênent la circulation sur place, ou bien qu'entraînés par le courant sanguin, comme de véritables embolies, ils aillent la gêner ailleurs.

(1) C'est, en effet, ce qui ressort de la pratique de Reclus, qui est incontestablement le chirurgien qui a le plus employé la cocaïne. A la condition de n'employer que la solution à 1 pour 100, il a pu dépasser 0g.15 et atteindre 0g.19 sans produire le moindre accident, et cela après 3197 opérations, parmi lesquelles des plus longues et des plus graves, tandis que l'on en observe souvent même avec des doses moindres, données en solutions concentrées.

Reclus. *La Cocaïne en chirurgie*, pages 74 et 85, 1895.

Cette hypothèse étant admise, les troubles de la circulation pouvaient expliquer les troubles musculaires observés, et aussi leur disparition.

Si ces troubles cessaient, en effet, comme on l'a vu le plus souvent dans les accidents cliniques, et comme je l'avais vu dans mes expériences, on pouvait penser que, d'une part, la circulation collatérale, si riche quand il s'agit des capillaires, remédie aux obstructions passagères produites par les leucocytes, ou que, d'autre part, les leucocytes eux-mêmes reprennent leur souplesse et leurs mouvements, quand la cocaïne, tout en les rendant sphériques et rigides, n'a pas agi assez longtemps pour les tuer.

Telle fut l'hypothèse qui se présenta à mon esprit. Du reste, je dois le faire remarquer, les lésions anatomiques que j'avais constatées sous l'influence des doses toxiques et que j'ai déjà données, lui apportaient également leur appui. Elles m'avaient prouvé, en effet, que sous l'influence de ces doses, les leucocytes contenus dans la partie circulante du sang étaient plus nombreux qu'à l'état normal, et souvent même nous les avons vu arrêter d'une manière manifeste le courant sanguin. La perte d'adhérence des leucocytes, leur chute dans le torrent sanguin, leur transport par ce courant, et enfin leur arrêt dans les petits vaisseaux, au moins dans certains cas donnés, n'étaient donc plus seulement une hypothèse, mais un fait anatomique démontré. Il ne s'agissait donc plus que de savoir si ces troubles peuvent se produire sous l'influence de doses minimes, mais en solutions concentrées.

Or, si cette hypothèse était démontrée, qu'on le remarque, les accidents de la cocaïne sous l'influence des petites doses données en solutions concentrées, ne constituaient plus une objection à l'explication que j'avais donnée de la mort de la cocaïne sous l'influence des hautes doses, ces accidents venaient au contraire la justifier, puisqu'ils s'expliquaient, eux aussi, par le mode d'action que la cocaïne, à ces divers titres, exerce sur les leucocytes, mode d'action bien établi par les expériences données au commencement de ce travail.

CHAPITRE XIII

Action de la cocaïne en injection intra-veineuse et à un titre leucocyticide.

C'est en cherchant la démonstration de cette explication, à laquelle, je l'ai dit, les faits précédents, et notamment l'anatomie pathologique, avaient déjà donné une grande probabilité, que j'arrivai à l'expérience suivante :

Partant de ce fait clinique, que la quantité de cocaïne injectée dans les cas d'accidents suivis de mort, avait rarement, sinon jamais, été au-dessous de 0g.15 à 0g.20 (1) ; et ensuite en me basant sur ce fait expérimental que les leucocytes du lapin sont deux ou trois fois moins sensibles à la cocaïne que ceux de l'homme, je pensai que si réellement dans la mort accidentelle de l'homme, cette mort est due aux leucocytes agissant comme des embolies, je devais pouvoir produire la mort chez le lapin à la condition de faire pénétrer brusquement dans son sang, à un titre fortement leuco-

(1) Reclus. — *La Cocaïne en chirurgie*, 1895 ; p. 32 et suivantes.

cyticide, une quantité de cocaïne deux ou trois fois supérieure. Or, la dose pour un homme de 60 kilogrammes étant de peu supérieure à 0g.15 ou 0g.20, une dose deux ou trois fois plus forte me conduisait environ à 0g.60 pour 60 kilogrammes de lapin, soit, d'une manière approximative, 0g.01 par kilogramme de poids.

C'est-à-dire que pour démontrer que la mort de l'homme pouvait être la conséquence de la pénétration dans son sang de 0g.15 à 0g.20 de cocaïne à un titre fortement toxique pour ses leucocytes, il fallait pouvoir tuer le lapin en mettant directement ses leucocytes avec seulement 0g.01 de cocaïne, par kilogramme de poids, mais à un titre leucocyticide.

Mais, par contre, on m'accordera, que, si la mort arrivait dans ces conditions, cette expérience devait apporter un appui des plus fermes à mon hypothèse. La réussite de cette expérience, en effet, démontrerait d'une manière sûre, au moins, que la mort peut se produire ainsi ; et le mécanisme de cette mort, tel que je l'avais conçu, deviendrait d'autant plus probable, que c'est en me basant sur lui que les quantités avaient été calculées.

Expérience n° 37.

(16 février 1892).

Le 16 février 1892, j'injecte par la veine auriculaire d'un lapin de 1,000 grammes, environ 0g.30 d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 p. 100, soit

environ 0g 03, et l'injection est à peine terminée que je vois l'animal s'affaisser. Or, je le répète, je n'avais injecté ainsi environ que 0g.03; par kilogramme de poids, soit une quantité dix fois moindre que celle qui est nécessaire pour donner la mort par la voie stomacale. C'était déjà là un résultat assez concordant.

Expérience n° 38.

(17 février 1892, n° 1.)

Le lendemain, je prie M. Meyer, professeur de physiologie, de bien vouloir faire lui-même une injection d'une solution à $^1/_{20}$ dans la veine fémorale d'un lapin. L'animal pèse 2 kilogrammes; et je descends la quantité à 0g.02 par kilogramme de poids, soit 0g.40 de cette solution.

L'injection, poussée lentement, commence à 3 h. 45, et se termine à 3 h. 47. Or, avant même qu'elle ne soit achevée, l'animal est pris de convulsions; et il expire moins de trois minutes après.

Expérience n° 39.

(17 février 1892, n° 2.)

La veille, j'avais expérimenté la cocaïne à 0g.03 par kilogramme de poids; et nous venions de l'expérimenter à 0g.02, avec un résultat aussi prompt. Or, séance tenante, je prie M. Meyer de bien vouloir

répéter l'expérience, et cette fois seulement à 0g.01 par kilogramme de poids.

L'animal pèse 1 kilogr. 900. M. Meyer injecte par la veine fémorale 0g.20 de la solution, soit environ 0g 01 par kilogramme de poids. L'injection commencée à 4 h. 10, est terminée dans moins d'une minute ; et deux minutes après l'injection, l'animal avait succombé.

Avec cette expérience, nous étions arrivé exactement au chiffre de mes prévisions : le lapin succombait à l'injection intraveineuse de 0g 01 de chlorhydrate de cocaïne injecté à un titre fortement leucocytide.

Expérience n° 40.

(17 février 1891.)

Le 27 février, je recommence avec M. Meyer la même expérience et à la même dose.

Le lapin pèse 1,500 grammes, et nous injectons 0g.16 de la même solution à $^1/_{10}$, soit 0,01 par kilogramme de poids. Or, l'injection est commencée à 3 h. 45, et, à 3 h. 47, l'animal était mort presque sans agonie.

Expérience n° 41.

(17 février 1894, n° 13.)

D'autre part, le 17 février, après avoir expérimenté la cocaïne à 0g 02 et 0g.01 par kilogramme de poids, nous tentons de diminuer encore cette quantité.

Sur un lapin de 1,900 grammes, M. Meyer injecte par la veine fémorale, à 4 h. 50 et à 4. 53, chaque fois 6g 05 de la solution, c'est-à-dire 0,0025 de cocaïne par kilogramme de poids ; et il ne provoque que quelques contractions.

Puis, à 5 heures, il injecte 0g.10 de la solution, soit 0g,005 de cocaïne par kilogramme de poids, et cette fois il provoque des accidents menaçants ; mais ces phénomènes se calment, et ils ont tout à fait disparu à 5 h. 25, moment où l'on fait une quatrième injection de la même quantité. Après cette injection, les accidents sont tels que nous croyons voir l'animal succomber. Mais peu à peu cet orage se dissipe; et, à 6 heures du soir, il a presque disparu. L'animal a survécu.

Je pourrais multiplier ces expériences. Plusieurs fois depuis, en effet, je les ai répétées à la dose de 0g.01 sur la veine fémorale, sur la veine cave inférieure, sur l'auriculaire et sur la rénale, et toujours avec le même résultat :

Le lapin succombe brusquement à l'injection intra-veineuse de 0g.01 de chlorhydrate de cocaïne par kilogramme de poids, lorsqu'on l'injecte à un titre fortement toxique pour ses leucocytes.

Quant aux injections intra-veineuses au même titre mais à une dose moindre, je les ai répétées sur la fémorale et sur l'auriculaire, et de nouveau avec les mêmes résultats : 1° Pour tuer le lapin, on ne peut guère descendre au-dessous de 0g.01 par kilog. injecté à

la fois. Dès que l'on arrive aux doses de 0g.005 par kilog. de poids, on ne produit que des accidents et l'animal résiste. Si même nous descendons aux injections de 0g.002 à la fois, à la condition de les espacer de dix à quinze minutes, on peut faire pénétrer dans le torrent circulatoire 0g.03 par kilogramme de poids, et peut-être davantage, sans donner la mort, et même sans provoquer des accidents très menaçants.

Comme on le voit, ces expériences nous ramènent, et avec une exactitude que je ne pouvais espérer, aux prévisions auxquelles j'étais arrivé en partant de l'action de la cocaïne sur les leucocytes. Nous avons vu, en effet, d'abord qu'il suffit de cette quantité 0g.01 par kilogramme de poids pour tuer le lapin. Ensuite, fait qui donne encore plus d'exactitude à nos prévisions, que pour rester dans les doses mortelles, on ne saurait descendre même à 0g.005. Ces doses ne produisent plus que des accidents.

Qu'il me soit permis de faire encore cette remarque. La quantité de 0g.01 par kilogramme de poids pour le lapin correspond à 0g.20 environ pour l'homme. Or, établir que chez le lapin, la dose de 0g.005 est insuffisante pour donner la mort et ne provoque que des accidents, c'est dire qu'il est probable que la mort chez l'homme n'apparaît pas au-dessous des doses de 0g.10 de chlorhydrate de cocaïne, et de nouveau nous trouvons une pleine concordance entre la clinique et l'expérimentation.

On le voit donc, les deux hypothèses que j'avais

faites pour expliquer les deux genres de mort sous l'influence de la cocaïne, devenaient ainsi de plus en plus probables. La mort était toujours due à l'action de la cocaïne sur les leucocytes; et sa production, sous l'influence de doses si différentes, se trouvait entièrement justifiée et même démontrée par l'action différente de ce toxique à des titres différents sur ces éléments.

Lorsque la cocaïne pénètre dans le torrent circulatoire à un titre non toxique pour les leucocytes, il faut pour que cet agent fasse sentir son action que la quantité ayant pénétré dans l'organisme soit telle, que la totalité de sa partie liquide contienne la cocaïne à un titre tel qu'il puisse influencer ses leucocytes. La cocaïne n'agit alors qu'après la saturation de l'organisme. C'est la mort par saturation; *et il suffit dans ce cas que les leucocytes aient une tendance marquée vers la forme sphérique pour conduire à ce résultat.*

Au contraire, quand la cocaïne arrive dans le sang à un titre fortement toxique pour les leucocytes, ceux-ci, dès ce contact, perdent leur adhérence, deviennent sphériques et rigides, sont emportés par le torrent circulatoire et peuvent produire la mort comme de véritables embolies.

CHAPITRE XIV

Action de la poudre de lycopode en injections intra-veineuses.

Comme on peut le voir, dans cette manière de comprendre le mode d'action de la cocaïne dans la production des accidents, les leucocytes n'auraient qu'un rôle mécanique. Ils agiraient comme des embolies inertes. Or, cela étant, un point important à établir était le suivant: Des corps inertes injectés dans la voie veineuse, peuvent-ils entraîner la mort?

Les expériences suivantes vont répondre à cette question.

Expérience n° 42.

(16 juillet 1894.)

Le 16 juillet, je mets en suspension 0g.40 de poudre de lycopode dans 10g. d'eau et de glycérine; et j'injecte, par la veine auriculaire, 6g. de ce mélange à un lapin de 1200g., soit environ 0g.24 de poudre de lycopode Or, presque aussitôt l'animal a des convulsions,

et il succombe dans quelques minutes. La quantité de lycopode injectée avait été de 0g.20 par kilogr. de poids.

Expérience n° 43.

(29 août 1894, n° 2.)

Le 29 août, je recommence la même expérience sur un lapin de 1600g. et avec un mélange fait dans les mêmes proportions.

J'injecte d'abord, à 3 h. 15, 2g.50 de ce mélange; mais, l'animal ayant remué, je dois continuer l'injection de l'autre côté. En effet, à 3 h. 20, j'injecte par le côté gauche 5g. du même mélange. La quantité totale de poudre de lycopode injectée est donc de 0g.30, soit encore sensiblement 0g 20 par kilogr. de poids.

Or, à 3 h. 22, l'animal est pris de tremblements; à 3 h. 25, il a des convulsions et il succombe à 3h.30.

Expérience n° 44.

(29 août 1894, n° 3.)

Immédiatement après avoir fait cette expérience, je la recommence sur une grenouille de 50g.

J'enlève le sternum à cet animal, je dégage la veine cave supérieure, et j'injecte dans cette veine 0g.10 de ce mélange, soit 0g.004 de lycopode. L'animal a des secousses et des convulsions; mais il survit.

Or, si nous calculons à combien de lycopode correspondent par kilogr. ces 0g.004 pour 50g., nous arrivons au chiffre de 0g.08 par kilogr., soit à peu près la moitié des doses injectées au lapin.

Il semblerait donc que, de même que pour la cocaïne, il faudrait que le nombre des embolies fût assez considérable pour provoquer la mort. La proportion de 0g.20 de lycopode par kilogr. de poids serait suffisante pour le lapin ; celle de 0g.07 (expérience n° 43) ne le serait pas pour le même animal, et il en serait de même de la quantité de 0g.08 pour le kilogr. de grenouille.

La différence constatée sur ces deux animaux me semble donc tenir d'abord à la quantité de lycopode injectée; mais, en outre, je dois signaler deux autres différences qui peuvent avoir leur importance.

La première, c'est que chez le lapin les capillaires pulmonaires sont assez fins pour retenir tous les grains de lycopode, et que, par conséquent, ils sont facilement obstrués par eux; tandis que chez la grenouille, la circulation pulmonaire se fait dans des conditions telles qu'un certain nombre de grains de lycopode peuvent franchir les poumons et être retrouvés dans les capillaires des autres organes. Il faudrait donc conclure que peut-être, chez la grenouille, la circulation est moins gênée par les embolies capillaires. La seconde différence est que la grenouille a deux modes importants de respiration, l'un pulmonaire et l'autre cutanée. Or, il est possible que ce dernier supplée l'autre d'une manière suffisante pour que la vie soit moins rapidement menacée par sa suppression.

Mais, quoique ces différences anatomiques et physiologiques puissent avoir leur importance, je le répète, je crois cependant que la cause principale de la survie dans ces cas, doit être la moindre quantité de lycopode injectée.

Ce fait, du reste, nous venons de le constater pour la cocaïne elle-même.

Enfin, je tiens à faire remarquer : 1° que les accidents observés chez le lapin dans la mort par la poudre de lycopode sont les mêmes que ceux qui surviennent dans la mort par l'injection intra-veineuse de cocaïne ;

2° Qu'il en est de même de l'état anatomique, notamment du poumon et du cœur ;

3° Que la cause de la mort par la poudre de lycopode doit bien se trouver dans la circulation pulmonaire, puisque chez le lapin cette poudre injectée dans les veines ne dépasse pas cette circulation ;

4° Enfin, et surtout, qu'on ne saurait invoquer l'action de cette poudre sur la circulation des centres nerveux, puisque c'est justement chez la grenouille, chez laquelle la poudre de lycopode peut arriver dans ces centres nerveux, que la survie a été constatée. La cause de la mort par l'injection intra-veineuse de poudre de lycopode réside donc bien dans la circulation pulmonaire, puisqu'à la condition d'injecter cette poudre en quantité suffisante, la mort a lieu surtout quand les grains sont arrêtés par cette circulation.

De ces expériences faites avec la poudre de lycopode, nous concluons donc :

1° Que la poudre de lycopode, poudre inerte s'il en fut, injectée dans les veines en quantité suffisante tue l'animal en s'arrêtant dans la circulation pulmonaire ;

2° Que les symptômes de cette mort et les lésions anatomiques sont les mêmes que les symptômes et les lésions que l'on observe dans la mort à la suite des injections intra-veineuses de cocaïne à un titre fortement leucocyticide.

3° Que tous ces faits apportent un nouveau degré de probabilité à l'hypothèse que nous avons faite pour expliquer les accidents et la mort sous l'influence de la cocaïne donnée à petites doses, mais à un titre fortement leucocyticide.

4° Que sans que nous puissions encore pénétrer le mécanisme de cette mort, les faits précédents prouvent que c'est dans les troubles de la circulation pulmonaire qu'il faut en chercher la cause.

CHAPITRE XV

Action des injections intra-veineuses de cocaïne à un titre non leucocyticide.

Un nouvel argument en faveur de cette hypothèse, et, je le crois, d'une réelle importance, va ressortir des faits suivants :

J'ai supposé que la cause des accidents dus à la cocaïne administrée à faibles doses, mais en solution concentrée, ne tenait qu'au titre de la solution. Ce titre rendrait la cocaïne fortement toxique par les leucocytes ; ces éléments prendraient subitement la forme sphérique, perdraient leur adhérence et deviendraient ainsi de véritables embolies ; ce serait seulement par leur action mécanique que ces embolies seraient dangereuses.

Dans ce cas, le principal rôle de la cocaïne consisterait donc à produire ces embolies qui font la plus grande partie du danger (1).

Or, j'ai pensé que s'il en était ainsi, si c'était là

(1) Un autre danger viendrait de l'action de la cocaïne sur les capillaires, mais ces deux actions s'ajouteraient.

réellement le danger de ces injections intra-veineuses, on devrait pouvoir éviter ces accidents en injectant la cocaïne à un titre insuffisant pour donner la forme sphérique aux leucocytes; et, comme on va le voir, l'expérimentation est venue confirmer ces prévisions.

Expérience n° 45.

(14 août 1894, n° 1.)

Nous avons vu que si les leucocytes du lapin ne sont brusquement frappés de mort que par les solutions à 0g.75 p. 100 à peu près, les solutions de 0g.50 à 0g.30 p. 100 leur donnent encore rapidement une tendance marquée à la forme sphérique, et que ce n'est guère qu'à partir de 0g.20 p. 100, que cette action est plus tardive. Tenant compte de ces indications, je fais une solution à 1 p. 400; et, à ce titre, j'injecte par la veine auriculaire d'un lapin de 1,500 grammes, 6 grammes de cette solution, soit 0g.015, c'est-à-dire 0g.01 par kilogramme de poids, et je ne produis pas le moindre accident. Or, nous le savons, cette même quantité, au titre de 1 p. 10, a toujours été subitement mortelle.

Expérience n° 46.

(14 août 1894, n° 2)

Ce que voyant, je recommence la même expérience avec la même solution, mais avec la pensée de pousser l'expérience plus loin.

L'animal ne pèse que 1,200 grammes; et j'injecte en dix minutes environ, par une veine auriculaire, 15 grammes de la même solution, c'est-à-dire 0g.0375 de cocaïne, soit une quantité à peu près trois fois supérieure à celle qui est brusquement toxique à un titre fortement leucocyticide.

Or, pendant l'injection, je n'ai constaté aucun accident; et, si après l'injection l'animal a été un peu abattu, cet abattement a rapidement diminué. Le lendemain il allait mieux; et, quarante-huit heures après, il était revenu à son état normal. Quant à l'abattement qu'a présenté cet animal après l'injection intraveineuse d'une quantité de cocaïne qui, tout d'abord, semble minime; on va le voir, au contraire, il est facile de s'en rendre compte.

Nous avons injecté 0g.0375 de chlorhydrate de cocaïne sur un lapin de 1,200 grammes, soit 0,031 par kilogramme de poids. Mais cette quantité s'est trouvée en totalité, et d'une manière exclusive, dans le sang. Or, d'après ce que nous avons dit, le sang n'étant que le quart ou le cinquième de la quantité totale des liquides de l'organisme, l'animal s'est trouvé au moment de l'injection dans les mêmes conditions que si nous avions injecté 0g.12, à 0g.15 de ce même sel par la voie hypodermique. Dans ce cas, en effet, la pénétration dans le sang ne se fait qu'au fur et à mesure que ce liquide cède lui-même une partie du toxique aux autres liquides. Il est probable même qu'une partie de la cocaïne a déjà été éliminée.

De sorte, que lorsqu'on fait une injection de 0g.12 de cocaïne par cette voie, il n'y en a jamais guère plus de 0g.03 dans le sang.

L'injection directe, de 0g.03 de cocaïne en une seule fois dans le système veineux, équivaut donc à l'administration au moins de 0g.12 à 0g.15 de ce sel par la voie hypodermique; et nous savons que ces quantités qui représentent la moitié des doses subitement mortelles exercent déjà une certaine action sur l'animal.

Ces expériences me paraissent donc parler bien haut en faveur de l'hypothèse qui les a inspirées :

Que la véritable cause du danger de ces injections intra-veineuses est le titre et non la dose; et par conséquent elles me semblent rendre de plus en plus probable que le danger de ces titres élevés vient bien de l'action qu'ils exercent sur les leucocytes.

CHAPITRE XVI

Action de la cocaïne injectée dans les artères et le système-porte.

Enfin, le dernier argument en faveur de l'embolie leucocytique est le suivant.

Tous les faits précédents m'ayant conduit à cette conviction que la mort accidentelle par la cocaïne est d'ordre surtout mécanique; que ce toxique n'intervient que pour transformer les leucocytes en embolies inertes; que ces leucocytes une fois rendus sphériques n'agissent que comme la poudre de lycopode, que nous avons vu produire les mêmes accidents; enfin, que le danger de ces embolies est leur arrivée dans les capillaires du poumon, je pensais que si réellement mon hypothèse était vraie, je devais pouvoir rendre les injections intra-veineuses inoffensives, même lorsqu'elles sont faites à un titre très toxique, en filtrant le sang et en le débarrassant des leucocytes devenus sphériques avant leur arrivée au poumon.

J'eus l'idée d'abord de le filtrer à travers l'éponge ou par un procédé quelconque, ce qui eût été possible peut-être dans la veine cave inférieure, chez

un animal de grandes dimensions; et je cherchais à réaliser cette expérience, quand l'idée me vint d'avoir recours à un procédé de filtration qui me parut plus sûr et applicable chez tous les animaux : celui de l'injection dans les artères. Dans ce procédé, en effet, je pensais pouvoir trouver le filtre dans le système capillaire périphérique; et, à la condition d'opérer sur une artère desservant une région ou un organe peu important, tel que le membre inférieur ou le rein, j'espérais que les leucocytes sphériques seraient ainsi arrêtés par les capillaires de ce membre; et que, dès lors, le danger dépendant des embolies leucocytiques serait évité. Or, je dois le dire dès maintenant, cette fois encore l'expérimentation a complètement justifié mes prévisions. On va pouvoir en juger par les faits suivants.

ARTÈRES

Expérience n° 47.

(22 février 1892, n° 2.)

Dans la matinée du 22 février 1892, j'injecte par l'artère fémorale d'un lapin de 1,800 grammes, 0g.018 de chlorhydrate de cocaïne au titre fortement leucocyticide de 1 p. 10. Cette injection est faite lentement, mais en une seule fois; et l'animal non seulement survit, mais même ne présente aucun trouble.

Expérience n° 48

(23 février 1892, n° 1.)

Le lendemain, dans l'après-midi, M. Meyer et moi, nous recommençons la même expérience, mais en portant cette fois la cocaïne à une dose trois fois supérieure à celle qui dans les veines est mortelle.

L'animal pèse 1 kil 500; et, comme précédemment, nous nous servons d'une solution à $^1/_{10}$.

M. Meyer fait une première injection de 1g.50 d^e cette solution à 5 heures, puis deux autres de la même quantité à 5 h. 10 et 5 h. 15. C'est donc en tout 4g.50 de cette solution contenant 0,045 de cocaïne, soit 0g.03 par kilogramme de poids qui ont été injectés; et cependant l'animal n'a présenté que quelques secousses musculaires. Remis en liberté à 5 h. 30, il court dans l'appartement à 5 h. 45, et rien n'indique que son existence ait été menacée.

Expérience n° 49.

(27 février 1892, n° 2.)

Quelques jours après, nous reprenons la même expérience, mais cette fois avec l'intention de pousser l'injection jusqu'à la mort.

Le lapin pèse 1,400 grammes; et la solution est toujours à $^1/_{10}$.

L'expérience commence à 4 h. 25; et, de ce moment,

jusqu'à 6 h. 10, nous faisons pénétrer par l'artère fémorale, 0,438 de cocaïne, soit 0g.29 par kilogramme de poids, sans tuer l'animal. Mis en liberté, il est comme en état d'ivresse; le membre postérieur sur lequel on a opéré, est paralysé.

Le lendemain, il semblait revenu presque à son état normal; mais il succombe brusquement dans la journée.

Expérience n° 50.

(15 juillet 1894, n° 1.)

Dans les expériences précédentes, je m'étais servi de l'artère fémorale. Dans les suivantes, je me suis adressé à l'artère rénale.

Dans l'après-midi du 15 juillet 1894, j'injecte par le bout central de l'artère rénale, à un lapin de 1,200 grammes, 0g.60 d'une solution de cocaïne à $^1/_{10}$, soit 0g.05 par kilogramme de poids. Cette injection est faite lentement; mais en une seule fois; et, quoique la quantité introduite dans le sang soit cinq fois supérieure à celle qui dans les veines est subitement mortelle, l'animal ne présente aucun trouble, ni au moment de l'injection ni après.

Expérience n° 51.

(15 juillet 1894, n° 2.)

Ce résultat constaté, je recommence la même expérience sur un animal de 1,500 grammes; mais cette

fois, j'injecte par le bout central 1 g.50, soit 0 g.15, c'est-à-dire 0g.10 par kilogramme de poids; et de même que précédemment, je ne provoque aucun accident.

Expérience n° 52.

(18 juillet 1894.)

Dans les deux expériences précédentes, j'avais poussé les injections dans le bout central de l'artère rénale; et les embolies, si elles avaient été arrêtées, l'avaient été dans les parties de l'organisme desservies par l'aorte abdominale et ses branches. Dans la suivante, j'ai fait l'injection par le bout périphérique de la rénale, c'est-à-dire que le sang a été filtré dans les capillaires du rein. Or, le résultat est resté le même. J'ai injecté ainsi à un animal de 1,800 grammes, 1g.80 de solution, c'est-à-dire 0g.10 par kilogramme de poids, sans produire aucun trouble marqué.

Expérience n° 53.

(26 février 1892, n° 1.)

Voulant me rendre compte du point où s'arrêtaient les embolies, et de la part que le système nerveux central prenait à la mort accidentelle de la cocaïne, le 27 février 1892, j'injecte dans le bout périphérique de la carotide d'un lapin de 1,500 grammes environ, 0g.03 de cocaïne à $^1/_{10}$. Cette injection est faite en

deux fois à trois minutes d'intervalle. L'animal n'a d'abord que de l'agitation. Mais surtout après la deuxième injection, il est pris de troubles musculaires les plus désordonnés. Dix minutes après il bave, sa respiration devient rare et profonde, si bien que l'on peut croire qu'il va succomber. Mais peu à peu tout se calme. Dans la soirée il recommence à courir, et le lendemain il était tout à fait rétabli.

Ainsi donc, l'on a pu injecter du chlorhydrate de cocaïne à la dose de 0g.02 par kilogramme de poids, dans le système nerveux central, sans tuer l'animal; tandis que, nous l'avons vu, une injection de 0g.01 par kilogramme de poids, dans le système veineux, est toujours mortelle. D'où il faut conclure :

1° Que les capillaires des centres cérébraux ont arrêté les leucocytes sphériques;

2° Que l'injection intra-artérielle de cocaïne, à un titre leucocyticide dans les centres nerveux craniens, est moins dangereuse que l'injection de la même solution dans le système veineux;

3° Que ce n'est donc pas de son action sur les centres nerveux que dépend, au moins dans ce cas, la toxicité de la cocaïne.

SYSTÈME-PORTE

Enfin, dans les deux expériences suivantes, au lieu de me servir des capillaires établissant le passage des artères aux veines pour filtrer le sang et arrêter les leucocytes, j'ai eu recours aux capillaires du *système-porte*; et le résultat est resté le même.

Expérience n° 54.

(24 février 1892, n° 2.)

Le 25 février 1892, j'injecte par une des principales branches de la veine mésentérique, une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 p. 10. L'animal pèse 1,900 grammes ; et j'injecte lentement, mais en une seule fois, 1 gramme de la solution, soit environ 0g.05 de toxique par kilogramme de poids, sans produire le moindre accident. Or, après avoir attendu vingt minutes environ, et bien convaincu que cette injection avait été sans danger pour l'animal, j'injecte 0g.02 par kilogramme de poids par la veine cave inférieure ; et la mort est presque instantanée.

Expérience n° 55.

(26 février 1892.)

Deux jours après, je recommence la même expérience sur un animal de 2 kilogrammes ; et j'injecte 2 grammes de la solution à 1 p. 10, dans une branche de la mésentérique, soit 0g.10 par kilogramme de poids, sans provoquer d'accident grave.

Comme je l'avais fait dans l'expérience précédente, j'attends trente minutes, et voyant que l'animal continue à vivre, pour le sacrifier, j'injecte 0g.20 de la même solution, soit 0g.02 de cocaïne par le bout central de la veine rénale ; et, après quelques secousses musculaires, l'animal meurt brusquement.

Ces deux expériences nous prouvent donc que le mode de préservation des injections artérielles est tout à fait mécanique. Le résultat, en effet, reste le même quel que soit le système capillaire que l'on utilise. Il s'agit ici seulement d'un acte mécanique, d'une filtration ; et tous les filtres capillaires, artériels ou veineux assurent le même résultat.

RÉSUMÉ-CONCLUSIONS

Résumé. — Ainsi, en résumé, j'ai fait sept injections intra-artérielles et deux injections dans le système-porte.

Pour les injections intra-artérielles, je me suis servi de la fémorale, de la rénale par son bout périphérique ainsi que par son bout central, et de la carotide primitive par son bout périphérique. Quant aux doses injectées, elles ont été de 0g.02, 0g.05, 0g.10, et même une fois, 0g.20 par kilogramme de poids; et aucune de ces injections, sauf la dernière, n'a été suivie de mort. Il en est de même des deux injections dans le système-porte, qui ont été faites à 0g.05 et 0g.10 par kilogramme de poids.

On le voit donc, ces expériences ont été pleinement confirmatives de mes prévisions ; aussi me semble-t-il qu'elles doivent laisser peu de doutes sur ce point dont je cherchais la démonstration :

Que le danger à si faible dose, des injections intra-veineuses à un titre toxique, est dû, d'une manière exclusive, aux leucocytes rendus sphériques et agissant comme des embolies inertes.

Il a suffi, en effet, comme je l'avais prévu, de débarrasser le sang de ses leucocytes en le filtrant à travers le système capillaire d'un organe dont l'irrigation sanguine n'est pas indispensable à la vie, tels que les membres inférieurs, le rein, le foie et même les centres nerveux, pour que le danger ait disparu.

Dans ces conditions, la cocaïne, après avoir exercé son action sur les leucocytes, reste bien dans le sang ; et elle ne perd même aucune de ses propriétés. Mais elle ne fait sentir son action que lorsque la quantité injectée a mis la totalité des liquides de l'organisme à un titre suffisant pour agir sur les leucocytes, c'est-à-dire que nous retombons dans les cas de l'administration par la voie stomacale ou hypodermique, dans la mort par *saturation*, cas dans lesquels elle n'arrive dans le sang qu'à un titre non leucocyticide. Elle reste mortelle pour les leucocytes et pour l'organisme ; mais seulement comme nous l'avons vu pour le lapin, à la dose de 0g.25 à 0g.30 par kilogramme de poids.

Mais outre la démonstration du rôle mécanique que joue le leucocyte rendu sphérique par la cocaïne, ces expériences permettent de préciser le point où se produisent ces embolies et celui où elles sont arrêtées.

Ces embolies doivent se produire au moment même du mélange de la cocaïne avec le sang ou tout au moins dans le parcours qui s'étend de ce point de rencontre aux capillaires. Si, en effet, elles se produisaient plus loin en quantité suffisante, la filtration à travers les capillaires perdrait son efficacité.

Quant au point où sont arrêtés les leucocytes, dans le cas d'injection dans le système veineux général, tout prouve qu'ils le sont au moins en grande partie par les capillaires du poumon. C'est, en effet, ce système capillaire que le sang veineux général, d'où qu'il vienne, rencontre le premier.

Mais est-ce le trouble de la circulation capillaire du poumon qui est cause de la mort? Sans pouvoir préciser pour le moment par quel mécanisme ce trouble de la circulation pulmonaire peut entraîner la mort, c'est là l'hypothèse qui me paraît la plus probable.

J'ai dit, en effet, en étudiant l'anatomie pathologique, après les cas de mort par saturation, que la poudre de lycopode injectée dans le système veineux, poudre qui produit la mort dans les mêmes conditions que la cocaïne, ne dépasse pas le poumon chez le lapin ; on ne le retrouve pas au-delà. Il faut donc bien en conclure que c'est par les troubles de la circulation pulmonaire qu'elle produit son action.

CHAPITRE XVII

Action comparée des agents non leucocyticides donnés par les voies hypodermique, artérielle et veineuse.

Cette dernière preuve du rôle que jouent les leucocytes dans la mort accidentelle par la cocaïne, tirée de la différence d'action de ce toxique selon qu'on l'injecte dans les artères ou dans les veines, me paraît des plus décisives; et l'importance même que je lui donne m'oblige à répondre, à son sujet, à l'objection suivante, quelque faible qu'elle soit. Cette objection pourrait être tirée de certaines expériences dans lesquelles cette différence aurait été constatée pour d'autres agents que la cocaïne. Il semblerait résulter de ces expériences que le système capillaire a une action préservatrice contre certains toxiques, ou, pour mieux expliquer le sens de ces expériences, une action destructive.

Or, avant de soumettre cette objection à la critique expérimentale, qu'il me soit permis de faire d'abord la remarque suivante.

Je ne connais pas d'expériences dans lesquelles on ait

pu constater une différence d'action si considérable. Que l'on veuille se rappeler que dans ces injections intra-artérielles, j'ai injecté la cocaïne à doses cinq fois et dix fois supérieures à celle qui est mortelle dans les veines. Or, je ne crois pas que l'on puisse admettre que le simple passage dans les capillaires des membres inférieurs soit suffisant pour détruire cette quantité de cocaïne ou même pour modifier assez cet alcaloïde pour lui enlever son pouvoir toxique. Les preuves, du reste, en sont les suivantes. D'abord, la cocaïne perd si peu sa propriété toxique, qu'elle tue, dans ces conditions, aux mêmes doses que lorsqu'on l'administre par la voie stomacale ou par la voie hypodermique en solution non leucocyticide. La voie intra-artérielle n'enlève donc à la cocaïne que la propriété qu'ont ses solutions concentrées de tuer à faibles doses. Ensuite, quant à la propriété qu'auraient les systèmes capillaires périphériques de priver la cocaïne de ses principes toxiques, que l'on veuille réfléchir que si la circulation capillaire jouissait de cette propriété dans de telles proportions, l'on n'aurait que bien rarement à constater les effets toxiques de cette substance ; car, vu la rapidité avec laquelle le sang effectue son parcours circulatoire, après la pénétration de la cocaïne dans le sang, elle passe toujours un grand nombre de fois dans ces capillaires avant que la mort n'arrive ; et, dans ces passages répétés dans les capillaires, elle aurait dû certainement perdre toute toxicité.

Concluons donc que si en passant dans les capil-

laires, par les échanges qui s'effectuent dans l'intimité des tissus, certains toxiques voient leur toxicité diminuer ; cette atténuation de leur toxicité se fait dans des limites restreintes et nullement dans les proportions dans lesquelles nous venons de la constater pour la cocaïne. Si donc, les solutions concentrées de cocaïne, en passant par les capillaires périphériques, voit la toxicité devenir de vingt-cinq à trente fois moindre, c'est qu'il faut faire intervenir une autre influence.

Du reste, qu'il me soit permis de faire encore cette remarque : la cocaïne n'est pas la seule substance qui exerce une action sur les leucocytes ; nous l'avons obtenue par la caféine, la quinine, le bichlorure de mercure, etc. ; il se pourrait donc que pour ces substances l'on constatât la même différence d'action entre les injections intra-artérielles et les intra-veineuses, et que cette différence d'action pût recevoir la même explication.

Ces observations présentées, j'entre dans l'exposé des expériences que j'ai faites pour étudier la différence d'action des toxiques n'agissant pas sur les leucocytes, quand on les fait pénétrer par ces trois voies hypodermique, intra-veineuse et intra-artérielle.

Il m'a paru nécessaire, en effet, pour bien apprécier les deux modes d'action de la cocaïne, de comparer les résultats de ce toxique avec ceux obtenus par un autre qui est sans action sur les leucocytes. Celui que j'ai choisi est un poison violent : *le curare*.

VOIE HYPODERMIQUE

Expérience n° 56.

(25 août 1894, n° 1.)

Le curare provenait de chez Adrian, et il a été injecté en solution à 1 pour 100 d'eau distillée bouillie. La solution n'a pas été filtrée. Lapin de 1200g.

Les injections sont faites dans la région dorsale par 0g.30 de solution à la fois, soit 0g.003 ; et répétées toutes les cinq minutes jusqu'à la mort de l'animal. Or, il a fallu injecter ainsi 1g.50 de cette solution, soit 0g.015 de curare pour tuer l'animal, soit 0,0125 par kilogr. de poids.

Expérience n° 57.

(25 août 1894, n° 2.)

Séance tenante, je recommence l'expérience, mais, cette fois, sur un animal de 1500g.

Les injections sont également de 0g.30, et faites à cinq minutes d'intervalle. Or, je suis obligé d'en faire six avant de voir mourir l'animal. J'ai donc injecté 1g.80 de solution, soit 0g.018 de curare pour tuer un lapin de 1500g. ; c'est donc encore 0g.012 par kilogr. de poids.

Nous pouvons donc conclure :

Que la quantité de ce curare nécessaire pour tuer le lapin, en administrant ce toxique par la voie hypodermique, est environ de 0g.012 par kilogr. de poids.

Ce point de départ établi, voyons qu'elle est la quantité nécessaire pour tuer l'animal en employant la voie intra-veineuse.

VOIE INTRA-VEINEUSE

Expérience n° 58.

(26 août 1894, n° 3.)

L'animal pèse 1800g. ; et c'est la même solution à 1 pour 100 qui me sert. L'injection est poussée en plusieurs fois, à quelques minutes d'intervalle par la veine auriculaire et j'injecte ainsi 0g.50 de cette solution, soit 0g.005 ; ce qui nous donne environ 0g.0028 par kilogr. de poids, c'est-à-dire d'une manière approximative *une dose quatre fois moindre que par la voie hypodermique*.

Or, un premier point doit nous frapper ; c'est l'écart beaucoup moindre pour le curare que pour la cocaïne entre les doses qui sont mortelles par la voie hypodermique et celles qui le sont par la voie veineuse. Nous ne trouvons pas ici une proportion de 1 à 25g. ; mais seulement de 1 à 4g. Je vais revenir, dans un instant, sur la cause de cette différence.

Passons, maintenant, aux injections intra-artérielles.

VOIE INTRA-ARTÉRIELLE

Expérience n° 59.

(1er septembre 1894, matin.)

Dans la matinée du 1er septembre, j'injecte à un lapin de 1600g., 1g. de la même solution de curare à

1 pour 100, soit 0g.01 de ce toxique. Cette injection est poussée en une seule fois, mais lentement par le bout périphérique de la carotide primitive.

C'est donc 0g.006 par kilogr. de poids que j'ai injectée ainsi dans le système artériel. Or, une minute après l'injection, les réflexes sont supprimés ; trois minutes plus tard, la respiration cesse, et, une minute après, le cœur s'arrête.

Cette quantité, nous le voyons, n'est déjà que le double de celle qui est nécessaire pour tuer l'animal par la voie intra-veineuse, 0g.006 au lieu de 0g.0028 ; mais de plus, comme l'injection a été faite en une seule fois, il est possible que la quantité injectée ait été supérieure à celle qui eût été nécessaire. C'est ce qui va ressortir de l'expérience suivante faite le même jour.

Expérience n° 60.

(1er septembre, 1894, soir.)

Le lapin pèse 1500g.; c'est la même solution qui me sert ; et je fais également l'injection par le bout périphérique de la carotide primitive gauche.

J'injecte d'abord 0g.25 de cette solution, soit 0g.0025 de curare. Dès cette première injection, les yeux deviennent saillants, et les réflexes sont fortement diminués, mais la respiration reste presque normale : ce que voyant, après avoir attendu quelques minutes, je fais une seconde injection de la même quantité, soit en

tout 0g.005 de curare; et presque aussitôt les réflexes diminuent, la respiration s'arrête et, cinq minutes après, toute trace de vie a disparu. Dans cette expérience, la dose limite a été approchée de plus près; et, comme on le voit, il a fallu seulement 0g.0033 par kilogr. de poids, soit une quantité sensiblement égale à celle de la voie veineuse, 0g.0028, pour tuer l'animal.

RÉFLEXIONS-CONCLUSIONS

Ainsi donc, deux faits ressortent d'abord de ces expériences sur le curare, c'est que, pour ce toxique, qui est sans action sur les leucocytes :

1° La quantité nécessaire pour tuer l'animal par la voie intra-veineuse, n'est que de quatre fois inférieure à celle qu'il faut atteindre pour la voie hypodermique : 0g.0028 au lieu de 0g.012, tandis que pour la cocaïne la proportion est de 1 à 25g.;

2° Que la quantité de curare nécessaire pour tuer l'animal par la voie intra-artérielle est sensiblement la même que celle par la voie intra-veineuse; tandis que pour la cocaïne nous avons vu que la toxicité varie également de 1 à 25g.

Nous ne trouvons donc pas pour le curare les écarts considérables que nous avons observés pour la cocaïne. En ce qui concerne les deux voies intra-veineuse et intra-artérielle, nous voyons que ce toxique agit sensiblement à la même dose par ces deux voies; si donc son passage dans les capillaires diminue sa toxicité, il faut avouer que cette diminution est bien faible quand il s'agit des toxiques sans action sur les

leucocytes. Or, si l'on veut se rappeler que même pour la cocaïne, cette différence ne se constate que pour les solutions qui sont leucocyticides, on arrivera forcément à cette conclusion que c'est par l'action sur ces leucocytes, que cette différence doit être expliquée.

Quant à la différence d'action entre la voie hypodermique et la voie veineuse pour le curare, différence qui se manifeste par un écart de 1 à 4, elle doit recevoir l'explication suivante que, du reste, j'ai déjà donnée à propos de la cocaïne, et qui se trouve ainsi confirmée.

Les toxiques généraux, nous le savons, ne peuvent agir qu'après leur passage dans le sang, et leur action est proportionnelle à la quantité contenue dans ce liquide. Nous savons, d'autre part, que le sang ne représente guère que le quart ou le cinquième de la totalité des liquides de l'organisme. Si nous prenons 1 kilogr. de poids d'animal, nous trouverons environ 100g. de sang, et 300g. à 400g. d'autres liquides. Or, cela étant, la différence observée pour le curare entre les injections intra-veineuses et hypodermiques, va paraître presque forcée.

Si, comme ces expériences viennent de l'établir, il faut que ces 100g. de sang contiennent 0g.003 de curare environ, pour que ce sang devienne toxique pour les plaques motrices, cette quantité sera immédiatement atteinte en injectant le toxique directement dans le sang, et cette qantité suffira. Mais, au contraire, si nous injectons le toxique par la voie hypodermique, en

même temps qu'une partie pénètrera dans le sang, un autre en sortira et passera dans les autres 300 et 400g. de liquide, de sorte qu'il faudra dès lors porter ce titre de 0g.003 pour 100, non-seulement les 100g. de sang, mais la totalité des liquides, c'est-à-dire une quantité quatre à cinq fois plus considérable. Il est donc tout naturel que, par cette voie, la quantité de toxique nécessaire pour produire les mêmes effets, soit quatre à cinq fois plus forte.

Ces faits, qu'il me soit permis de le faire remarquer dès maintenant, conduisent donc à cette conclusion : Que pour les substances non leucocyticides, et pour celles qui sont leucocyticides, quand on les donne en solutions assez étendues pour ne plus l'être, l'action comparée d'après la voie d'introduction est la suivante :

1° L'action est sensiblement la même par la voie intra-veineuse que par la voie intra-artérielle ;

2° Par chacune de ces voies, l'action est environ quatre fois plus marquée que par la voie hypodermique ;

3° La voie hypodermique a une action à peu près égale à la voie stomacale.

CHAPITRE XVIII

Action comparée du bromhydrate neutre de quinine selon qu'on le donne par la voie hypodermique, veineuse ou artérielle.

On s'en souvient, j'avais été conduit aux expériences précédentes par le raisonnement suivant :

Si les différences de danger que j'ai constatées pour la cocaïne en solution leucocyticide entre les injections intra-artérielles et les intra-veineuses, tiennent bien à l'action que ces solutions exercent sur les leucocytes, ces différences ne doivent pas exister pour les toxiques qui, comme le curare, sont sans action sur ces éléments ; et, on l'a vu, l'expérimentation est venue pleinement confirmer mon hypothèse.

Or, j'ai été conduit aux expériences suivantes, par un raisonnement fait en sens inverse. J'ai pensé :

Que si réellement la cause de cette différence résidait dans la propriété leucocyticide des solutions fortes de cocaïne, ces mêmes différences devaient se retrouver pour les autres toxiques ayant cette même propriété.

Or, mes expériences m'ayant montré que le bromhydrate neutre de quinine, en solution concentrée, est

fortement leucocyticide, c'est cet agent que j'ai choisi. De même que je l'ai fait pour le curare, j'ai cherché la dose de toxicité de ce sel par les trois voies hypodermique, intra-veineuse et intra-artérielle ; et je vais donner rapidement les expériences faites dans ce but.

VOIE HYPODERMIQUE

Expérience n° 61.

(1er novembre 1894.)

Dans l'après-midi du 1er novembre 1894, j'administre à un lapin de 1,300 grammes, par la voie hypodermique, une solution de bromhydrate neutre de quinine à 1 pour 10 en quantité suffisante pour donner la mort immédiate à l'animal.

Les injections sont commencées à 3 heures 10 ; faites ensuite environ toutes les cinq minutes en injectant de 0g.05 à 0g.20 de quinine chaque fois. Ces injections sont continuées jusqu'à 4 heures, moment où l'animal tombe inerte ; il ne peut plus se tenir sur ses pattes, il se refroidit ensuite rapidement, et enfin, malgré mes efforts pour le réchauffer, il meurt à 5 h. 10.

Les injections ont donc duré cinquante minutes ; et dans ce temps j'ai injecté 1g.30 de quinine, soit 1 gramme par kilogramme de poids. Conclusion :

Ainsi, il faudrait environ 1 gramme de bromhydrate de quinine donnée en solution concentrée par la voie hypodermique pour tuer rapidement un kilogramme de lapin.

Voyons maintenant quel est le degré de toxicité de ce même sel donné par la voie veineuse.

VOIE INTRA-VEINEUSE

Expérience n° 62.

(20 octobre 1894.)

Dans l'après-midi du 29 octobre 1894, j'injecte dans la veine auriculaire gauche d'un lapin de 1,900 grammes, 2g.50 d'une solution de bromhydrate de quinine à 1 pour 10, soit 0g.25 de ce sel, c'est-à-dire environ 0g.13 par kilogramme de poids.

L'injection est commencée à 1 h. 59 et terminée à 2 h. 02. L'animal a immédiatement quelques secousses musculaires, les unes limitées aux pattes de devant et les autres totales, et il meurt brusquement à 2 h. 03.

L'ouverture du thorax, faite aussitôt, permet de constater que le cœur ne bat plus.

Ainsi, dans cette expérience, 0g.13 de bromhydrate de quinine par kilogramme de poids, injectés par la voie veineuse, ont suffi pour tuer brusquement l'animal ; tandis qu'il a fallu 1 gramme par la voie hypodermique ; et je dois faire remarquer que la mort a été si rapide qu'il est probable qu'elle aurait pu être obtenue avec une quantité moindre.

L'expérience précédente venait déjà de me montrer que la quantité de quinine, nécessaire pour tuer le lapin par la voie intra-veineuse, était environ huit fois plus faible que celle qui avait été nécessaire pour le faire succomber, en administrant ce sel par la voie hypodermique. Or, quoique la quantité injectée dans l'expérience précédente eût été certainemant un peu trop

élevée, cette différence me paraissait déjà assez marquée. Je recommence l'expérience deux jours après.

Expérience n° 63.

(22 octobre 1894.)

A 3 h. 58, j'injecte dans la veine auriculaire d'un lapin de 1,900 grammes, 2g.50 d'une solution à 1 p. 10 du même sel de quinine en une seule fois C'est donc environ 0g 13 par kilogramme de poids. Or, l'injection est à peine achevée que l'animal s'affaisse et, presque sans trouble musculaire, il meurt à 4 h. 2.

Dans l'expérience suivante, la quantité a été fortement diminuée. Au lieu de 0g.13 de quinine par kilogramme de poids, j'injecte seulement 0g.05 par kilogramme de poids.

Expérience n° 64.

(1er novembre 1894.)

Le 1er novembre 1894, à 2 h. 50, j'injecte 0g.90 de la même solution de bromhydrate de quinine à 1 p. 10, à un animal de 1800 g., soit, je l'ai dit, 0g.05 seulement par kilogramme de poids.

Même avant la fin de l'injection, l'animal a des secousses musculaires qui me font craindre une mort immédiate. A 2 h. 54, il tombe même inerte sur le

plateau ; mais peu à peu la respiration se rétablit, et devient de plus en plus calme. A 3 heures, tout danger immédiat semble avoir disparu ; mais l'animal ne peut encore se tenir debout, et il en est de même à 3 h. 5, moment où il est remis dans sa cage. Mais à 4 heures, il se tient sur ses pattes ; et, le lendemain il est revenu à son état normal.

A cette dose de 0g.05, le bromhydrate neutre de quinine a donc été insuffisant pour donner la mort. Mais les graves accidents qui ont suivi l'administration de cette dose m'ayant montré que je n'étais pas éloigné des doses mortelles, je recommence l'expérience quelques jours après en n'augmentant que légèrement cette quantité.

Expérience n° 65.

(4 novembre 1894.)

Dans l'après-midi du 4 novembre, j'injecte à un lapin de 1,300 grammes, par une veine auriculaire, 0g.09 de bromhydrate de quinine, toujours en solution à 1 pour 10, et l'animal meurt pendant l'injection, presque sans phénomène musculaire. C'est donc à une dose de 0g 07 par kilogramme de poids qu'il a succombé.

Ainsi, en admettant que cette quantité de 0g 07 par kilogramme de poids représente la quantité *minima* mortelle par la voie intra-veineuse, nous arrivons à cette conclusion que la voie intra-veineuse serait au moins quatorze fois plus dangereuse que la voie hypo-

dermique. C'est-à-dire une proportion très éloignée de celle du curare et en tout comparable à celle de la cocaïne.

VOIE INTRA-ARTÉRIELLE

Voyons maintenant ce que donnent les injections intra-artérielles.

Expérience n° 66.

(25 juillet 1894, n° 1.)

Le 25 juillet 1894, j'injecte à un lapin de 1,500 gr., 5 grammes d'une solution de bromhydrate de quinine à 1 pour 10, par le bout central de la rénale, soit 0g.33 par kilogramme de poids ; et je ne constate que l'insensibilité du train postérieur. L'animal n'a présenté aucune secousse musculaire.

Expérience n° 67.

(25 juillet 1894, n° 2.)

Séance tenante, je recommence la même expérience en injectant la même quantité de solution ; mais sur un lapin de 2 kilogrammes, ce qui donne seulement 0g.25 par kilogramme de poids, sans constater le moindre accident.

RÉSUMÉ-CONCLUSIONS

Ainsi donc, tandis que par la voie veineuse j'ai tué l'animal subitement avec 0g.13 et même 0g.07 de quinine par kilogramme de poids, j'ai pu injecter par les artères 0g.25 et même 0g.33 par kilogramme de poids, sans que la vie ait été menacée.

On le voit donc, de nouveau, ces expériences sont absolument confirmatives de l'hypothèse qui les avaient inspirées. Nous retrouvons pour le bromhydrate neutre de quinine en solution concentrée, c'est-à-dire à un titre leucocyticide les mêmes différences que pour la cocaïne. Cette différence de danger entre les injections artérielles et veineuses, coustatée pour la cocaïne à un titre leucocyticide : 1° Disparaît pour cette substance à un titre qui lui enlève cette propriété; 2° Elle n'existe pas pour les toxiques non-leucocyticides; 3° On la retrouve pour ceux qui le sont.

Il me semble donc que, désormais, cette conclusion s'impose :

Que la différence d'action des agents leucocyticides, selon qu'on les donne par la voie intra-veineuse ou intra-artérielle, est due à l'action de ces agents sur les leucocytes.

CHAPITRE XIX

Lésions anatomiques.

Comme on le voit, les expériences précédentes ont rendu aussi probable que possible l'hypothèse que j'avais faite en expliquant la mort sous l'influence des petites doses de cocaïne par l'arrêt des embolies leucocytiques dans la circulation pulmonaire; mais, de plus, de même que je l'avais fait pour la mort par saturation, j'en ai cherché la preuve anatomique; et je pense qu'elle va ressortir évidente des faits suivants.

Vu la facilité d'examen qu'offre le poumon de la grenouille, c'est sur cet animal que ces recherches ont été faites d'une manière exclusive.

Comme je l'avais fait pour la mort par saturation, j'ai commencé par étudier la circulation pulmonaire chez cet animal dans des conditions se rapprochant le plus possible des normales.

Le procédé auquel je me suis adressé est le suivant. J'ai enlevé rapidement le sternum de l'animal pour mettre le cœur à nu; puis, cet organe bien dégagé, je l'ai brusquement saisi dans les mors d'une pince, de

manière à arrêter ainsi les deux circulations. Les poumons ont été ensuite insufflés et liés ; puis traités par l'acide osmique et le picro-carmin.

Les caractères de la circulation pulmonaire, par ce procédé, sont restés constants et sont ceux qui sont reproduit dans la figure 17.

Fig. 17. Capillaire de la circulation pulmonaire de la grenouille sacrifiée en pinçant brusquement le cœur et en arrêtant ainsi les deux circulations.

Comme on le voit dans ce dessin, les capillaires sont modérément remplis par les éléments figurés du sang. Les hématies y sont assez nombreuses, mais ne sont pas comprimées. On voit parmi elles un certain nombre de leucocytes, mais le plus souvent plus petits qu'elles. En outre, sur aucun point on ne les voit arrêter la circulation.

De plus, de même que je l'avais fait pour la mort par saturation, j'ai voulu voir quel était l'état de la circulation pulmonaire sous l'influence d'un toxique n'ayant pas d'action sur les leucocytes, et c'est encore le curare que j'ai choisi. L'état de la circulation pulmonaire diffère ici de tout point du précédent. On voit manifestement que les capillaires pulmonaires sont gorgés de sang, si bien que les alvéoles paraissent rétrécis, et que les hématies fortement comprimées les unes contre les autres sont déformées. On voit aussi, de même que dans la circulation du mésentère, des leucocytes être enclavés parmi les hématies ; mais nulle part on ne peut les soupçonner d'avoir gêné la circulation. Morts après l'arrêt de la circulation, ces éléments se sont contentés de faire leur place, repoussant ou comprimant les hématies pour prendre leur forme sphérique.

C'est après avoir étudié la circulation pulmonaire de la grenouille, dans ces deux conditions différentes, que j'ai abordé son étude après l'administration de la cocaïne.

Ce toxique a été injecté à un titre fortement toxique : 1 gramme pour 5 grammes ; mais en quantité très faible, 0g.05 de solution, soit par le cœur droit, soit par la veine cave supérieure. La mort a toujours été instantanée. Les poumons ont été ensuite insufflés et liés ; puis, traités par l'acide osmique et le picro-carmin. Or, les résultats ont été des plus nets. On pourra s'en convaincre par la figure 18. On voit manifestement sur

ce dessin une thrombose volumineuse, arrêtant la circulation d'un petit vaisseau. Les leucocytes agglomérés en grand nombre obturent ce vaisseau, et on voit

Fig. 18. Poumon d'une grenouille sacrifiée par la cocaïne injectée dans la veine cave supérieure.

manifestement que les hématies, poussées par le courant, sont venues se déformer contre cet obstacle. Cette disposition est fréquente sur les poumons.

Outre ces arrêts de la circulation, se faisant sur des vaisseaux encore assez volumineux, il est fréquent de voir dans les capillaires des arrêts produits par deux ou trois leucocytes seulement. Enfin, on voit que, d'une

manière très marquée, la proportion des leucocytes relativement aux hématies est fortement augmentée.

Il résulte donc de ces recherches anatomiques :

1° Que, si dans ce mode d'administration de la cocaïne le calibre des vaisseaux pulmonaires est diminué, il l'est de peu ;

2° Que la principale cause de la gêne de la circulation est due aux embolies leucocytiques ;

3° Enfin, que les thromboses et les embolies leucocytiques, que les preuves physiologiques avaient déjà rendues probables, se trouvent ainsi mises hors de contestation par l'anatomie pathologique.

CHAPITRE XX

Résumé et Conclusions.

Me voici arrivé à la fin de cette longue série de recherches. Or, comme il est possible que l'exposé des expériences et les considérations dont j'ai dû souvent les faire suivre aient un peu nui à la netteté de leurs conclusions, je demande maintenant à revenir un instant en arrière, et à résumer rapidement les différents arguments découlant de ces expériences et appuyant les hypothèses que j'ai faites presque dès le début.

I

1° J'ai d'abord rappelé ce fait que j'avais établi dans mes recherches sur les leucocytes (1), que lorsque leur existence est menacée, ces éléments prennent une forme sphérique qu'ils conservent après leur mort; qu'en même temps leur consistance est augmentée, enfin que la cocaïne, d'après les mêmes recherches, ne fait pas exception à cette loi;

(1) *Recherches expérimentales sur les leucocytes.* — Doin. Paris, 1890 à 1893.

2° Puis j'ai donné les dimensions des leucocytes et des hématies des animaux qui devaient servir à mes expériences : cobaye, lapin, grenouille;

3° J'ai étudié comparativement les dimensions des capillaires de ces mêmes animaux ; et j'ai fait voir que tous ont un certain nombre de leucocytes qui, une fois rendus sphériques, acquièrent des dimensions supérieures à celles de leurs capillaires, et de là a découlé cette première conclusion que, si ces leucocytes sont surpris dans un de ces capillaires, ils doivent l'obstruer, et que si c'est dans un vaisseau plus volumineux, sans l'obstruer d'une manière complète, ils peuvent cependant occuper une partie suffisante de son calibre pour le rendre imperméable aux hématies ;

4° J'ai rappelé ensuite que la cocaïne peut donner la mort à des doses fort différentes; et que cette différence dans la toxicité ne pouvant être expliquée ni par la rapidité plus ou moins grande de son absorption, ni par son mode d'administration, on était forcément conduit à admettre deux mécanismes différents dans son mode d'action ; et c'est ainsi qu'a été établie la division de ces recherches :

Celles sur la mort par *saturation* et celle sur la mort par *accident*.

II

1° Abordant ensuite l'étude de la mort par *saturation* de l'organisme, j'ai cherché quelle était la quantité de cocaïne nécessaire pour tuer les leucocytes de ces mêmes

animaux, et aussi pour donner à ces mêmes éléments une tendance à la forme sphérique assez marquée pour qu'elle pût être appréciable par nos moyens d'examen.

2° Puis, ces expériences faites sur les leucocytes, j'ai cherché quelle était la quantité de cocaïne nécessaire pour tuer ces divers animaux ; et j'ai été frappé de ces deux faits : le premier, que la quantité de cocaïne nécessaire pour tuer ces animaux correspond toujours à celle qui donne à leurs leucocytes la tendance à la forme sphérique, et le second, que cette concordance se maintient, quelle que soit la sensibilité de l'organisme à cet agent. Une espèce animale dont les leucocytes sont deux et trois fois plus sensibles à la cocaïne qu'une autre espèce succombera à des doses deux et trois fois moindres.

C'est cette double concordance qui, rapprochée des faits que j'ai rappelés, m'a suggéré la pensée que :

Peut-être les modifications imprimées par la cocaïne aux leucocytes peuvent entrer pour une part dans la mort de l'animal par cet agent.

L'action de la cocaïne sur les leucocytes, du reste, conduisant à une gêne de la circulation capillaire, se trouvait ici augmentée de celle bien établie cliniquement sur les capillaires et les petits vaisseaux. Nous savons, en effet, que sous l'influence de la cocaïne, les vaisseaux se contractent fortement. Or, ces deux actions sur les vaisseaux et sur les leucocytes s'ajoutent ici pour conduire au même résultat : l'arrêt, ou tout au moins la gêne de la circulation.

3° Les numérations sont venues me prouver également que sous l'influence de la cocaïne, les leucocytes restent si bien enclavés dans ces vaisseaux que, sous l'influence de cet agent, leur nombre diminue momentanément.

4° J'ai rendu cette hypothèse encore plus probable en montrant ensuite que les leucocytes étaient plus sensibles à la cocaïne que les éléments nerveux et musculaires.

5° Enfin, après avoir rendu cette hypothèse ainsi de de plus en plus probable, j'ai trouvé sa démonstration dans l'anatomie pathologique.

III

Le rôle des leucocytes dans la mort par saturation ainsi démontré, j'ai passé à l'étude de la mort *accidentelle*, sous l'influence des petites doses.

1° J'ai d'abord établi expérimentalement l'influence qu'a le titre, pour produire certains accidents ; puis j'ai fait voir l'importance que prend ce facteur surtout quand l'administration de la cocaïne a lieu par la voie intra-veineuse ; et c'est en rapprochant ces deux conditions, titre et voie veineuse, que j'ai été conduit à expliquer la mort accidentelle par les *embolies pulmonaires*.

Dans cette hypothèse, la cocaïne étant donnée à un titre fortement leucocyticide, si elle arrive en contact avec les leucocytes du sang, soit qu'elle pénètre dans

les vaisseaux par endosmose seulement, soit qu'elle y soit injectée directement, ces éléments deviendront sphériques, perdront leur adhérence, seront emportés par le courant sanguin ; et enfin seront arrêtés par les premiers capillaires qu'ils rencontreront, c'est-à-dire par ceux du poumon.

2° Pour donner un premier degré de probabilité à cette hypothèse, il fallait la réaliser expérimentalement. Or, on l'a vu, les conditions dans lesquelles elle a été réalisée se rapprochent autant que possible des cas cliniques que cette hypothèse devait expliquer. J'ai pu produire des accidents et la mort chez le lapin avec des quantités de cocaïne tout à fait comparables à celles qui la produisent chez nous.

Si chez nous ces accidents ne se produisent que rarement, c'est que par la voie hypodermique ce n'est que rarement que la cocaïne passe à dose leucocyticide dans les veines.

3° Du reste, cette hypothèse ainsi posée, je l'ai appuyée de nombreux arguments.

Pour prouver qu'on peut se contenter d'une action mécanique pour expliquer ces accidents et cette mort, j'ai montré qu'on peut produire ces accidents et donner la mort avec une poudre inerte, la poudre de lycopode.

4° Puis j'ai montré que l'extrême danger de la cocaïne, arrivant dans les veines, tient si bien à son titre, qu'on peut l'injecter en quantité encore assez considérable à la condition de le faire à un titre non leucocyticide.

5° Cherchant toujours à prouver que le danger, dans ces cas, tient à l'arrivée des embolies leucocytiques dans les poumons, j'ai eu l'idée d'en débarrasser le sang immédiatement après les avoir produites et avant qu'elles ne pussent arriver dans le poumon; et en filtrant le sang dans les capillaires. Or, on l'a vu, le danger du titre disparaît ainsi.

6° Dans ce même but, j'ai prouvé que la différence du danger constaté pour la cocaïne entre les injections intra-veineuses et intra-artérielles, n'existe pas pour les toxiques non leucocyticides, tel que le curare, et, qu'au contraire, on le retrouve avec la même netteté pour les autres agents leucocyticides, tel que le bromhydrate neutre de quinine.

7° Enfin, de même que je l'avais fait pour la mort par saturation, après avoir rendu cette hypothèse aussi probable que possible par des preuves expérimentales, je l'ai démontré anatomiquement.

CONCLUSIONS

I

1° De toutes ces expériences, on doit donc conclure : que la cocaïne peut produire la mort par deux mécanismes différents, mais dépendant tous les deux du même élément histologique : le leucocyte.

Lorsque le toxique pénètre dans le sang à un titre assez faible pour ne pas donner immédiatement la forme

sphérique aux leucocytes du sang, la mort n'arrive que lorsque le toxique a pénétré dans la totalité de l'organisme. Dans ce cas, les doses subitement mortelles sont assez élevées. Elles sont environ de 0g.25 par kilogramme de poids pour le lapin, pour le cobaye et pour la grenouille. Mais si ce sont là les doses brusquement mortelles, il est probable que ces mêmes animaux ne résisteraient pas à la dose de 0g.15. Dans tous les cas, celle de 0g.10 est déjà sûrement hypoleucémique pour le lapin, ce qui prouve qu'à cette dose la cocaïne agit sur ses leucocytes ;

2° Ces doses, dans ce cas, restent les mêmes quel que soit le mode d'administration de la cocaïne ;

3° Dans ces conditions, la mort paraît être le résultat de la gêne de la circulation, gêne dont la cause se trouve dans les capillaires et les petits vaisseaux ;

4° Cette gêne de la circulation elle-même, paraît reconnaître pour cause la contraction des capillaires, mais surtout l'arrêt des hématies par les leucocytes qui, sous l'influence de ces doses ont une tendance marquée vers la forme sphérique et dont la consistance est augmentée ;

5° Les quantités de cocaïne qu'il faut pour tuer subitement l'animal dans ces conditions, correspondent, en effet, pour chaque animal, à la quantité de cocaïne nécessaire pour imprimer immédiatement ces modifications à ses leucocytes.

II

1° Lorsque la cocaïne, au contraire, arrive au contact du sang, à un titre fortement leucocyticide, la mort peut se produire à une dose environ 25 fois moindre que précédemment ;

2° Le danger de la cocaïne, dans ces conditions, varie avec le mode d'administration et avec le titre de la solution.

Le mode d'administration est d'autant plus dangereux qu'il permet à la cocaïne d'arriver au contact du sang à un titre plus concentré, et surtout qu'il évite tout système capillaire intermédiaire entre le point où la cocaïne entre en contact avec le sang et la circulation pulmonaire. La voie intra-veineuse générale est ainsi la plus dangereuse.

Enfin, le mode d'administration restant le même, le danger est également d'autant plus grand que la cocaïne est donnée à un titre plus concentré ; elle reste ainsi, en effet, leucocyticide pour une plus grande quantité de sang ;

3° La cause de la mort, dans ces cas, est la conséquence de l'insensibilité de la surface respiratoire consécutive à l'arrêt de sa circulation, arrêt qui est lui-même dû aux leucocytes devenus sphériques et rigides, soit sur place, soit dans le sang en amont du poumon. La contraction des capillaires ne paraît avoir ici qu'une action secondaire.

III

1° Ce qui précède a trait aux deux mécanismes types de la mort par la cocaïne, mais je dois le dire, une différence aussi tranchée ne peut guère se rencontrer que dans les faits expérimentanx. Le plus souvent, dans les conditions ordinaires de la clinique, ces deux mécanismes interviennent en même temps et agissent simultanément.

Supposons, en effet, un cas d'empoisonnement dans lequel la cocaïne ait été prise par la voie stomacale. Le plus souvent elle l'aura été à un titre assez concentré pour être leucocyticide ; et quoique cette solution s'étende dans l'estomac, il est probable qu'au début elle pénètrera dans les vaisseaux à un titre assez concentré pour pouvoir rendre immédiatement les leucocytes sphériques et leur faire perdre leur adhérence.

Ces résultats seront les mêmes, que la cocaïne pénètre dans les vaisseaux ou dans les lymphatiques ; et pendant ce temps nous nous trouverons dans des conditions analogues à celles du deuxième genre de mort. Mais peu à peu, les liquides de l'estomac devenant de plus en plus abondants, la solution de cocaïne sera de moins en moins leucocyticide ; si bien que nous ne rencontrerons bientôt plus que les conditions du premier mécanisme.

De sorte que si nous quittons le domaine expérimental pour entrer sur celui de la clinique, nous verrons

qu'au moins pour les intoxications par la voie stomacale, les deux mécanismes doivent agir simultanément, et que, par conséquent, nous devons nous attendre à trouver les manifestations de cette double intervention, tout aussi bien au point de vue des symptômes que des lésions

CHAPITRE XXI

PROPRIÉTÉS ANESTHÉSIQUES

Action de la suppression de la circulation totale et de la circulation capillaire sur la sensibilité et la contractilité.

Je donnerai d'abord une expérience ne faisant que confirmer un fait connu depuis longtemps. C'est que, lorsque l'on arrête la circulation d'une région ou d'un membre, cette région ou ce membre perd ses fonctions en commençant par la sensibilité.

Experience n° 68.

(11 juillet 1894.)

Le 11 juillet 1894, M. Abelous, agrégé de physiologie et moi, nous découvrons l'aorte abdominale d'un lapin, nous l'isolons et nous la comprimons, de manière à arrêter sûrement toute circulation dans le train postérieur. Or, quelques minutes suffisent pour voir les membres inférieurs perdre leur sensibilité et leurs muscles tomber en résolution. Cependant même, lors-

que cette résolution est complète, l'excitation électrique nous prouve que les muscles ont conservé leur contractilité et les filets nerveux leur double conductibilité.

Nous supprimons ensuite la compression, et nous voyons revenir la contractilité d'abord, et un peu plus tard, la sensibilité.

Expérience n° 69.

(14 janvier 1895.)

Le 14 janvier, je refais la même expérience et avec le même résultat. Je m'attache surtout à bien constater que, même au moment où la paralysie motrice et sensitive est complète, les muscles ont conservé leur contractilité et les nerfs cruraux leur double conductibilité. Il suffit, en effet, de courants faibles, ne dépassant pas un milliampère, pour provoquer de violentes contractions des masses musculaires, surtout quand les réophores sont appliqués sur les muscles mis à nus; et, d'autre part, l'excitation directe du crural provoque non-seulement les contractions des muscles qu'il innerve, mais le courant remonte ce tronc nerveux, et l'on constate, sous l'influence de son excitation, des contractions de la partie supérieure du corps, ainsi que des muscles de l'autre membre inférieur.

De plus je constate que c'est la sensibilité cutanée qui disparaît la première. Si, en effet, quelques ins-

tants après avoir établi la compression, j'excite la peau par des agents mécaniques (pincement, piqûre), je ne provoque aucun réflexe. La sensibilité a donc disparu. Or, si en ce moment, je pince fortement la partie supérieure du corps, je vois l'animal contracter les muscles des membres inférieurs. L'excitabilité nerveuse et la contractilité musculaire sont donc conservées dans le train postérieur. Le même fait ressort, je viens de le dire, de l'excitation du nerf crural après la compression. Cette excitation, en effet, ne se propage pas seulement aux parties jouissant encore de leur irrigation sanguine, mais même dans l'autre membre inférieur qui en est privé.

En prolongeant la compression, on voit peu à peu l'excitabilité directe des muscles diminuer d'une manière sensible, tandis que celle des filets nerveux est encore assez bien conservée.

Nous supprimons ensuite la compression, et, de nouveau, nous voyons que c'est la sensibilité qui revient la dernière.

Il résulte donc de ces expériences, ce qui du reste, je le répète, était connu depuis longtemps :

1° Que l'irrigation sanguine est indispensable aux fonctions des divers éléments histologiques. Sans cette irrigation, les terminaisons nerveuses sensitives perdent leur sensibilité, les fibres musculaires leur contractilité, etc. ;

2° Que de tous les éléments histologiques, ce sont les terminaisons sensitives qui souffrent les premières

de la suppression de cette irrigation, puisque même après sa disparition, les fibres musculaires conservent leur contractilité et les nerfs leur double conductibilité.

Mais, dans ces expériences, nous avions supprimé la circulation d'une manière complète, aussi bien celle des gros vaisseaux que des capillaires. Or, pour nous rapprocher le plus possible des modifications de la circulation produites par la cocaïne, dans les expériences suivantes, nous avons cherché à n'arrêter la circulation que dans les petits vaisseaux, en injectant des corps inertes pouvant agir comme des embolies. C'est la poudre de lycopode qui a été choisie.

Expérience n° 70.

(12 juillet 1894.)

Le 12 juillet 1894, j'injecte par le bout central de l'artère rénale environ 5 grammes d'un mélange de poudre de lycopode et d'eau glycérinée ; et à peine quelques minutes après, le train postérieur perd sa sensibilité et il tombe en résolution. Mais, de même que dans les expériences précédentes, je puis constater que la contractilité musculaire et la double conductibilité nerveuse sont conservées.

L'examen de la veine cave me fait constater, en outre, une circulation en retour encore assez active. Après ces constatations qui me prennent environ 30 minutes, pour

sacrifier l'animal, j'injecte 2 grammes du même mélange de poudre de lycopode dans l'eau glycérinée dans la veine cave inférieure, et la mort est instantanée.

Expérience n° 71.

(13 juillet 1894.)

Le lendemain, je répète la même expérience avec M. Abelous; et le résultat est le même. Quelques minutes après l'injection de la poudre de lycopode, nous constatons la perte de la sensibilité et la résolution musculaire du train postérieur.

Après nous être assurés que ces deux phénomènes persistent encore 30 minutes après l'injection, le lapin est sacrifié par la section du bulbe.

Dans ces deux expériences, sans me mettre dans des conditions identiques à celles de la cocaïne, je m'en étais rapproché d'une manière sensible. D'abord, en effet, les grains de lycopode étant des corps inertes ne peuvent avoir qu'un rôle mécanique. Ils arrêtent le sang, comme dans ma pensée le font les leucocytes devenus sphériques et rigides. Ensuite, une partie seulement de la circulation, celle des petits vaisseaux, est arrêtée. Le diamètre des grains de lycopode, en effet, est de 30 à 45μ; et il est probable que les vaisseaux qui ont un calibre supérieur à ces derniers sont restés perméables. Dans tous les cas, il est incontestable qu'au moins un certain nombre de vaisseaux

le sont restés, puisque dans les deux expériences j'ai pu constater que la circulation en retour se faisait.

Enfin, il est également sûr que les grains de lycopode ont été arrêtés dans les capillaires et que ces derniers n'ont pas été franchis; d'une part, en effet, leur volume ne leur permet pas de le faire, et, d'autre part, s'ils avaient franchi les capillaires nous aurions vu la mort se produire, comme elle a eu lieu lorsqu'ils ont été injectés dans le système veineux.

Nous devons donc conclure :

1° *Que la poudre de lycopode a été arrêtée par les capillaires et les petits vaisseaux*;

2° *Que cet arrêt n'a supprimé qu'une partie de la circulation ;*

3° *Que pour priver les téguments de leur sensibilité et mettre les muscles en résolution, il n'est pas nécessaire de supprimer la circulation d'une manière complète, mais qu'il suffit de l'arrêter dans les capillaires et les petits vaisseaux*;

4° *Enfin, qu'il est probable que toute cause qui arrêtera la circulation dans les capillaires et les petits vaisseaux, pourra supprimer la sensibilité, et mettre les muscles en résolution.*

CHAPITRE XXII

Action de la cocaïne en injections artérielles sur la sensibilité.

Etant donné, comme nous venons de le démontrer, que l'action de la cocaïne sur les vaisseaux et les leucocytes a pour résultat de diminuer ou d'arrêter la circulation capillaire, et, d'autre part, étant admis que l'arrêt de la circulation des petits vaisseaux supprime la sensibilité, cette pensée se présentait naturellement à l'esprit que, peut-être, ce n'est pas autrement qu'agit la cocaïne.

Or, on va voir que les faits suivants ont rendu cette hypothèse de plus en plus probable.

Expérience n° 72.

(14 juillet 1894.)

Déjà, dans une expérience précédente d'injection intra-artérielle de cocaïne, par le bout central de la rénale, j'avais constaté l'insensibilité et la résolution musculaire des membres inférieurs. Mais je voulus

vérifier ce résultat avec plus de soin; et le 19 juillet 1894, j'injectai par le bout central de l'artère rénale d'un lapin de 1600g., 0,16 de chlorhydrate de cocaïne, en solution à 1 pour 10, soit 0,10 par kilogramme de poids. Or, le résultat fut immédiat. Le train postérieur tomba en résolution et la sensibilité disparut.

L'excitation galvanique, du reste, me montra que, de même que sous l'influence de la suppression totale de la circulation et aussi sous l'influence de la suppression partielle par la poudre de lycopode, la conductibilité nerveuse et la contractilité musculaire étaient conservées.

Les troubles sensitifs et moteurs provoqués par l'injection de cocaïne dans le train postérieur sont donc de tout point semblables à ceux constatés après l'arrêt total ou partiel de l'irrigation sanguine.

Cette expérience, vu l'identité de ses résultats avec les précédentes, venait donc confirmer l'hypothèse qui l'avait inspirée.

On pouvait supposer que la cocaïne ne produisait l'anesthésie qu'en supprimant la circulation par sa double action sur les leucocytes et les petits vaisseaux.

Mais, je l'avoue, quelque naturel que fut ce rapprochement, la question restait douteuse.

Si, en effet, par analogie, on pouvait conclure qu'il était possible que l'anesthésie se produisit ainsi, ne paraissait-il pas plus simple d'admettre que si l'injection intra-artérielle de cocaïne produit l'anesthésie, c'est qu'elle agit sur les terminaisons sensitives?

Toutefois, on ne saurait le nier, les expériences faites avec la poudre de lycopode conservent toute leur valeur. Elles ont nettement établi que les embolies des capillaires et des petits vaisseaux suppriment la sensibilité. Or, comme on ne peut attribuer qu'un rôle mécanique à la poudre de lycopode, la formation des embolies leucocytiques sous l'influence de la cocaïne étant maintenant démontrée, il me semble que l'on pourrait admettre, tout au moins, que si la cocaïne a une action spéciale sur les terminaisons sensitives, elle peut conduire à l'anesthésie par deux mécanismes différents.

CHAPITRE XXIII

Action du bromhydrate neutre de quinine en injections intra-artérielles sur la sensibilité.

Mais, était-on réellement autorisé à assimiler la gêne de la circulation produite par les modifications subies par les leucocytes sous l'influence de la cocaïne avec l'arrêt de la circulation produit par la poudre de lycopode? D'une part, en effet, dans ce dernier cas, les embolies étaient produites par des corps inertes et résistants; et d'autre part, vu leur calibre trois ou quatre fois supérieur à celui des leucocytes du lapin, la circulation sous leur influence devait être arrêtée dans des vaisseaux d'un calibre bien plus grand. La gêne de la circulation produite par la poudre de lycopode, équivalait presque à sa suppression totale; et pouvait-on logiquement comparer les modifications considérables subies par la circulation dans ces circonstances avec celles que pouvaient produire les leucocytes?

Quoique présentant certaines analogies, ces deux modes d'arrêt de la circulation étaient encore assez éloignés l'un de l'autre.

Dans les expériences suivantes, je l'espère, l'analogie paraîtra aussi complète que possible.

Pour me mettre dans ces conditions aussi probantes que possible, je cherchai un agent bien connu comme n'étant pas anesthésique et ayant une action assez marquée sur les leucocytes pour leur donner la forme sphérique à une dose telle que cet agent ne fut pas toxique pour l'organisme, et je trouvai cette substance dans le bromhydrate neutre de quinine.

Le sel de quinine, en effet, est soluble à 1 par 7; il donne la forme sphérique jusqu'à 1 %, et injecté par la voie intra-artérielle, nous l'avons vu, il est fort peu toxique.

Expérience n° 73.

(15 juillet 1894.)

Le 15 juillet 1894, j'injecte à un lapin de 1,500 gr. 5 gr. d'une solution de bromhydrate neutre de quinine à 1 pour 10 par le bout central de l'artère rénale, soit 0g 33 par kilog. du poids. Cette injection est bien supportée par l'animal, mais dès la fin de cette injection je puis constater que la sensibilité a complètement disparu dans le train postérieur.

Expérience n° 74.

Séance tenante, je recommence la même expérience sur un animal de 2 kilog., ce qui donne 0g. 25 par kilog. du poids ; et le résultat reste le même.

Expérience n° 75.

(16 juillet 1894.)

Le lendemain, je refais dans le laboratoire de physiologie la même expérience, dans les mêmes proportions sur deux chiens, et toujours avec le même résultat, c'est-à-dire perte de la sensibilité, et résolution musculaire.

Ici, on le voit, l'assimilation avec la cocaïne est complète. Dans ces deux cas, la substance a été injectée à un titre leucocyticide ; dans ces deux cas il est probable qu'un certain nombre de leucocytes ont été rendus sphériques ; et dans ces deux cas l'anesthésie a été obtenue aussi complète. Or, la quinine n'ayant pas de propriété spéciale sur les terminaisons sensitives nous devons conclure :

1° *Que c'est probablement en rendant les leucocytes sphériques et en diminuant ainsi la circulation dans les petits vaisseaux que la quinine a produit l'anesthésie ;*

2° *Que la cocaïne exerçant la même action sur les leucocytes, elle doit pouvoir produire l'anesthésie par le même mécanisme* ;

3° *Et enfin, que si la cocaïne produit l'anesthésie par un autre mécanisme, c'est qu'elle peut la produire par deux mécanismes différents.*

CHAPITRE XXIV

Action comparée de la cocaïne à des titres leucocyticides et non leucocyticides sur la production de l'anesthésie.

Les expériences suivantes, du reste, je l'espère, vont rendre de plus en plus probable que c'est bien par son action sur les leucocytes que la cocaïne en injections hypodermiques, produit l'anesthésie locale.

Expérience n° 76.

(14 octobre 1894, n° 1.)

Le 14 octobre 1894, j'injecte dans le tissu cellulaire sous-cutané d'un lapin 5 grammes d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0gr.10 p. 100, portée à la température de 36 à 38°. Cette injection est faite dans la région dorsale en une seule fois, mais en ayant soin de la faire sur plusieurs points.

Dès que l'injection est terminée, je constate l'état de la sensibilité de la région ; et je puis m'assurer qu'elle reste à peu près intacte.

Il faut donc conclure qu'à ce titre et à cette tempé-

rature la cocaïne est impuissante à produire une anesthésie marquée chez le lapin.

Dès que ce résultat est bien constaté, je refais la même expérience sur un autre lapin ; mais cette fois au titre de 0gr.25 pour 100 d'eau distillée. C'est également une quantité de 5 grammes que j'injecte et à la même température de 36 à 38°. Or, à peine deux minutes après l'injection la diminution des réflexes est assez marquée. Elle s'accentue encore davantage dans les quelques minutes qui suivent, et, trente minutes après l'injection, elle persiste. De sorte que nous pouvons conclure qu'à ce titre de 0gr.25 pour 100 et à cette température, le chlorhydrate de cocaïne produit l'anesthésie chez cet animal.

Expérience n° 77.

(15 octobre 1894, n° 1.)

Le lendemain, je fais une nouvelle expérience, mais cette fois à un titre intermédiaire aux deux de la veille, soit environ à 0 gr. 17 p. 100. J'injecte de nouveau 5 grammes de la solution à la même température.

Or, sous l'influence de cette injection, je vois bien la sensibilité diminuer, mais il n'y a pas réellement d'anesthésie.

Il semble donc bien que le titre de 0 gr. 25 p. 100 soit à peu près sur la limite des titres qui provoquent l'anesthésie.

Du reste, séance tenante, je refais la même expérience sur un autre lapin, mais cette fois avec une solution à 0gr.50 pour 100. L'injection est faite sur le même point et à la même température; et le résultat est des plus nets. L'anesthésie est ici prompte et complète.

Cette expérience est donc confirmative des précédentes. Or, ces expériences sur le lapin exposées, comparons leurs résultats avec l'action de la cocaïne sur les leucocytes du même animal.

Nous avons vu que ce n'est guère qu'à partir des solutions de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 p. 100 que l'action de la cocaïne se fait sentir d'une manière immédiale sur les leucocytes; et nous voyons ici que ce n'est également qu'à partir de ces titres qu'elle produit l'anesthésie. Au titre de 0 gr. 10 p. 100 elle est sans action, et à celui de 0 gr. 50 p. 100 son action e.t des plus marquées.

Il est vrai que nous avons vu que des titres même inférieurs à 0 gr. 10 p. 100 donnent une tendance marquée à la forme sphérique; mais nous devons tenir compte, qu'avec les titres inférieurs à 0 gr. 10 p. 100, il a toujours fallu un certain temps pour constater les modifications des leucocytes, or, dans nos injections hypodermiques, si la solution est à 0 gr. 10 p. 100 au moment de l'injection, elle tombe rapidement en se mêlangeant avec les liquides de l'organisme au-dessous de ce titre. De sorte que, pour qu'elle puisse exercer une action sur les leucocytes, il faut toujours l'injec-

ter à un titre supérieur à celui qui sert de limite à cette action.

Il semble donc y avoir une réelle concordance entre les titres des solutions de cocaïne qui donnent rapidement la forme sphérique aux leucocytes et les titres de celles qui produisent l'anesthésie. Cette concordance vient donc augmenter le degré de probabilité de l'intervention de la première dans la production de la seconde.

CHAPITRE XXV

Action comparée du bromhydrate neutre de quinine à des titres leucocyticides et non leucocyticides sur l'anesthésie.

Le dernier argument en faveur de notre hypothèse, est tiré des faits suivants, établissant que les causes capables de donner la forme sphérique aux leucocytes jouissent en même temps de la propriété de produire l'anesthésie.

Expérience n° 78.

(17 octobre 1894, n° 1.)

Nous avons vu que le bromhydrate neutre de quinine injecté dans les artères du membre inférieur produit l'anesthésie. Or, le 17 octobre 1894, j'expérimente le même agent, au titre de 1/10 à la température de 33°, mais en *injections hypodermiques*.

Les résultats sont des plus nets. Après une injection de 2g. dans la région dorsale, l'anesthésie est complète en quelques instants, et elle persiste encore quarante minutes après.

Expérience n° 79.

(28 octobre 1894.)

Le 28 octobre, je reprends ces expériences sur l'anesthésie locale produite par la solution de bromhydrate neutre de quinine à divers titres, en ayant soin de faire toutes ces injections à la température normale de l'animal, et d'injecter chaque fois la même quantité de liquide.

1° Sur un premier lapin, j'injecte 2g.50 d'une solution de bromhydrate de quinine à 10 pour 100 dans la région dorsale droite; et l'anesthésie est immédiate et complète.

2° J'injecte la même quantité d'une solution dans la région dorsale gauche à 2 pour 100 ; et l'anesthésie est encore rapide, complète et persistante.

3° Je descends alors le titre de la solution à 1 pour 100. J'en injecte également 2g.50 dans la fesse droite; or, cette fois, je constate bien une grande diminution de la sensibilité, mais cependant on ne peut pas la considérer comme équivalente à l'anesthésie.

Ces expériences faites sur ce lapin, je les continue sur un autre.

4° Je répète d'abord l'injection à 1 pour 100. J'injecte dans la région dorsale gauche 2g.50 de cette solution. Or, le résultat est le même. Je constate une diminution marquée de la sensibilité, mais pas d'anesthésie complète.

5° Je descends le titre à 0g.50 pour 100, et j'injecte la même quantité, toujours à la température de 36 à 38°, dans la région fessière droite; et je n'obtiens qu'une diminution légère de la sensibilité, et encore se produisant lentement.

6° Enfin, je reviens à ce titre de 1 pour 100 qui, pour le lapin, semble la limite des titres non anesthésiques. J'injecte la même quantité de solution dans la fesse gauche, et je trouve une diminution marquée de la sensibilité.

Ainsi donc, dans ces expériences, l'anesthésie a été complète jusqu'au titre de 2 pour 100. Les titres inférieurs n'ont produit qu'une diminution de la sensibilité.

Expérience n° 80.

(1er novembre 1894, n° 2.)

Le 1er novembre, je reprends ces mêmes expériences. Sur un premier lapin; je fais des injections de 2g. de solution aux titres suivants : une injection à 10 p. 100 et deux injections à 5 pour 100; et l'anesthésie, dans tous les cas, a été immédiate et complète.

Sur un autre lapin, je fais deux injections dans les deux régions dorsales avec 2g. de solution à 2g.50 pour 100; et de nouveau l'anesthésie est complète.

Ces expériences sont donc confirmatives des précédentes, Or, si de même que nous l'avons fait pour la

cocaïne, nous rapprochons les titres qui ont produit l'anesthésie de ceux qui donnent rapidement la forme sphérique aux leucocytes, nous retrouvons la même concordance. C'est à partir de 1 pour 100, que le bromhydrate de quinine exerce ces deux actions ; et l'on se trouve donc logiquement conduit à supposer que peut-être la seconde dépend de la première.

CHAPITRE XXVI

Action comparée de l'eau aux températures leucocyticides et non leucocyticides sur la production de l'anesthésie.

ACTION DES BASSES TEMPÉRATURES

Expérience n° 81.

(17 octobre 1894, n° 2)

Le 17 octobre, on l'a vu, partant de cette idée que si la cocaïne produit l'insensibilité en donnant la forme sphérique aux leucocytes, toute cause capable de produire cette forme sphérique doit également produire l'insensibilité, j'avais injecté le bromhydrate de quinine à un titre fortement leucocyticide (1 pour 10), dans la région dorsale droite; et le résultat avait été complet. Or, poursuivant toujours la même idée, je pensai que s'il en est ainsi, l'eau à la température où elle donne la forme sphérique aux leucocytes, doit également produire le même résultat; et, séance tenante, j'injectai dans la région dorsale gauche du même animal, 5g. d'eau à 15°. On sait, en effet, que les leucocytes du lapin prennent la forme sphérique vers la température de 20°.

Or, si cette injection ne produisit pas une anesthésie aussi complète que la quinine qui avait servi pour le côté

droit, elle suffit pour diminuer d'une manière très marquée la sensibilité.

Du reste, immédiatement, je cherchai la contre-épreuve. Prenant un autre animal, j'injectai dans la même région 5g. d'eau à 38°, et je constatai que la sensibilité s'était maintenue sans changement.

Expérience n° 82.

(24 octobre 1894.)

1° Le 24 octobre, je reprends les expériences sur le froid et d'une manière plus méthodique. Sur un premier lapin, j'injecte 2g.50 d'eau à 20° dans la région dorsale droite; et je n'obtiens qu'une diminution légère de la sensibilité

2° La même quantité d'eau injectée dans la région dorsale gauche, mais à 15°, comme je l'avais déjà vu le 17, donne une diminution plus marquée de la sensibilité.

3° Sur un autre lapin, je répète la même expérience avec l'eau à 10° et à 7°. Avec 10°, la diminution de la sensibilité est telle qu'elle équivaut presque à l'anesthésie; et avec l'eau à 7° elle est complète.

Expérience n° 83.

(1er novembre 1894. n° 2)

Enfin, le 1er novembre, je reprends une fois encore ces mêmes expériences; et, on va le voir, avec les mêmes résultats.

1° Avec une injection de 2gr.50, à 10 degrés, dans

la fesse droite, j'obtiens une diminution marquée de la sensibilité.

2° Il en est de même après une injection de la même quantité d'eau faite à 12 degrés dans la région dorsale gauche.

3° Enfin, après une injection faite à 8 degrés dans la fesse gauche, l'anesthésie est complète.

Conclusion. — Nous arrivons donc à cette double conclusion :

1° *Que l'eau froide peut produire l'anesthésie* ;

2° *Qu'elle la produit aux températures qui donnent la forme sphérique aux leucocytes.*

ACTION DES HAUTES TEMPÉRATURES

Après avoir vu l'hypothèse que j'avais émise se vérifier pour les basses températures, j'ai fait la contre-épreuve pour les températures élevées.

Étant donné, en effet, que les températures de 50 à 52° donnent la forme sphérique aux leucocytes du lapin, si l'insensibilité était due seulement à la forme de ces éléments, ces températures devaient produire cette insensibilité. Or, de nouveau, les faits expérimentaux ont été pleinement confirmatifs.

Expérience n° 84.

(18 octobre 1894.)

1° Le 18 octobre 1894, j'injecte dans la région dorsale droite d'un lapin 2 gr. 50 d'eau à 55°. Or, une

minute après seulement, l'anesthésie est très marquée ; et elle persiste quinze minutes après.

Comme terme de comparaison, j'injecte dans la région fessière droite du même animal la même quantité d'eau à 36° ; et la sensibilité est conservée.

5° Puis, je fais une injection de 2g 50, également à 36° dans la région dorsale gauche, c'est-à-dire dans les mêmes conditions que précédemment ; et de nouveau je vois que la sensibilité reste intacte.

4° Enfin, je reviens aux températures donnant la forme sphérique aux leucocytes du lapin. J'injecte 2g.50 d'eau à 55° dans la région fessière gauche ; et je constate une anesthésie presque complète.

Ainsi, en somme, j'ai fait quatre injections hypodermiques, deux à des températures leucocyticides et deux à des températures normales, en croisant les régions ; et les résulats ont été constants : les premières ont été anesthésiques, et les autres ont laissé la sensibilité intacte.

Expérience n° 85.

(24 octobre 1894, n° 2.)

Le 24 octobre je reviens à ces expériences.

1° J'injecte d'abord 2g. d'eau à la température de 39° dans la région dorsale droite d'un lapin ; et si la sensibilité est diminuée elle ne l'est que très faiblement.

2° Je fais une injection de la même quantité d'eau

à 52° de l'autre côté ; et sans obtenir de l'anesthésie, je constate une diminution marquée de la sensibilité.

3° Enfin, avec la même quantité d'eau, mais à 56°, injectée dans la fesse droite, l'anesthésie est complète.

De sorte que j'arrive aux mêmes conclusions que précédemment :

1° Que l'eau aux températures leucocyticides est anesthésique ;

2° Que l'eau aux températures normales ne l'est pas ;

3° Que l'eau aux températures comprises entre celles qui sont subitement leucocyticides et celles qui ne le sont pas du tout, produit une diminution de la sensibilité d'autant plus marquée, qu'elle se rapproche davantage des températures leucocyticides.

Quant aux écarts que nous constatons entre les températures donnant la forme sphérique aux leucocytes du lapin, et celles qui produisent l'anesthésie, il est, je pense, à peine utile de faire remarquer que la température de l'eau injectée, qu'elle soit au-dessus ou au-dessous de celle de l'animal, se met rapidement en équilibre de température avec la sienne, et que par conséquent il faut que l'écart soit assez grand pour que les leucocytes soient réellement en contact un temps suffisant avec des températures leur donnant la forme sphérique.

CHAPITRE XXVII

Action comparée du bichlorure de mercure à des titres leucocyticides et non leucocyticides sur la production de l'anesthésie.

Enfin, comme dernière vérification de l'hypothèse que j'avais faite de la relation de cause à effet entre les agents donnant la forme sphérique aux leucocytes et ceux qui produisent l'anesthésie, j'ai fait porter mes expériences sur le bichlorure de mercure.

Mes expériences, en effet, m'ayant démontré que ce sel tue les leucocytes du lapin à partir de 1 pour 10,000, je pensais que si l'hypothèse que j'avais faite était exacte, le bichlorure de mercure, à la condition de l'injecter en solutions plus concentrées que 1 pour 10,000, devait produire l'anesthésie. Or, cette fois encore, les résultats ont été pleinement confirmatifs.

Expérience n° 86.

(1er novembre 1894).

Comme première expérience, le 1er novembre, j'injecte dans la région dorsale droite d'un lapin de

1,200g., 2g.50 d'une solution de bichlorure de mercure au titre de 1 pour 1,000. Or, l'anesthésie est presque immédiate. Elle est complète et persistante.

Expérience n° 87.

(4 novembre 1894).

Ce premier fait démontré, que l'on peut produire l'anesthésie avec les solutions de bichlorure de mercure, je cherche alors quelle est la limite des titres jouissant de cette propriété.

1° Dans la matinée du 4 novembre 1894, à 9 h. 30 du matin, j'injecte 2g.50 d'une solution de bichlorure de mercure à 1/3000, dans la région dorsale droite d'un lapin. Or, dès 9 h. 35, l'anesthésie est complète, et à 10 heures elle persiste encore assez marquée.

2° Ensuite, à 9 h. 35, je fais l'injection de la même quantité de solution dans la région dorsale gauche, mais au titre de 1/6000. Or, si à 9 h. 40 il n'y a pas encore d'anesthésie, à 9 h. 43 la diminution de la sensibilé est des plus marquées. Elle s'accentue encore davantage à 9 h. 45, et à 10 heures elle se montre au même degré.

3° A 9 h. 53, j'injecte également 2g.50 d'une solution mercurielle dans la région fessière gauche, mais à 1 pour 10,000. Or, à 9 h. 58, je ne constate qu'une très faible diminution de la sensibité, et cette diminution ne s'accentue pas.

Enfin, à 10 heures, j'injecte dans la région fessière droite 2g.50 d'une solution à 1/20,000, et cette fois la sensibilité reste intacte.

Nous venons donc de trouver pour le bichlorure de mercure la même concordance que pour la quinine, le froid et la chaleur :

Ce sont les titres donnant la forme sphérique aux leucocytes qui sont anesthésiques, et les autres ne le sont pas.

CHAPITRE XXVIII

Conclusions sur l'action anesthésique de la cocaïne.

Ainsi, de toutes les expériences faites sur la cocaïne, la quinine, le froid, la chaleur et le bichlorure de mercure, étant donné les faits acquis dans la première partie de ce travail sur le mécanisme de la mort par la cocaïne, nous arrivons à ces conclusions :

1° Que tous les agents physiques ou chimiques que nous avons vu être capables de donner la forme sphérique aux leucocytes, dans les mêmes conditions, sont capables de produire l'anesthésie;

2° Que pour tous ces agents, il y a une concordance aussi exacte que possible entre les degrés de température ou les titres qui donnent la forme sphérique aux leucocytes et les degrés ou les titres qui provoquent l'anesthésie;

3° Que par conséquent, vu cette concordance, il est probable que les troubles circulatoires dépendant des modifications subies par les leucocytes sous l'influence de ces agents, entrent pour une part importante dans la production de l'anesthésie;

4° Enfin, la cocaïne étant comprise parmi les substances pouvant produire cette modification, qu'il est probable qu'au moins une partie de son action anesthésique doit s'expliquer par ce mécanisme.

CHAPITRE XXIX

Rôle des leucocytes dans l'action de la cocaïne

Nous avons vu, en étudiant le mécanisme de la mort par la cocaïne, ainsi que son action anesthésique, que ses propriétés toxiques et thérapeutiques étaient certainement liées à la forme sphérique ou du moins subglobuleuse que prennent les leucocytes sous son influence.

C'est là, nous l'avons vu, une condition indispensable de son action. Mais comment cette forme sphérique ou subglobuleuse peut-elle entraîner la mort ou produire l'anesthésie? Nous avons déjà abordé la question de très près en établissant que grâce à cette forme les leucocytes peuvent former des thromboses dans les petits vaisseaux ou même se transformer en embolies quand le titre de la cocaïne est assez élevé pour leur faire perdre leur adhérence. Nous avons démontré aussi, en effet, que cette forme subglobuleuse et sphérique n'agissait qu'en supprimant ou tout au moins en diminuant la circulation capillaire ; et que les leucocytes dans cette action sur la circulation n'agissaient que d'une manière purement mécanique. Nous pouvons dès lors

assimiler l'action de la cocaïne à l'arrêt ou à la diminution de la circulation par une cause de même nature telle que la compression d'une artère ou l'injection intra-artérielle d'une poudre inerte dont les grains sont arrêtés par les capillaires et forcément les obturent. Or, sachant qu'aucun élément histologique, aucun organe ne peut exercer ses fonctions s'il est privé de l'irrigation sanguine, c'est par ce mécanisme aussi simple que nous sommes conduits à expliquer l'action de la cocaïne.

La mort du leucocyte par la cocaïne, n'entraîne nullement par elle-même la mort de l'animal. Elle entraîne la mort de l'animal parce que son cadavre devient un obstacle mécanique arrêtant la circulation, et que ni les organes, ni les éléments histologiques ne peuvent exercer leurs fonctions sans irrigation, et qu'enfin l'organisme ne résiste pas à la suppression des fonctions de tous ses éléments. C'est ainsi, je crois, que l'on doit comprendre le processus intime de la mort par la cocaïne.

Le degré de sensibilité des divers éléments histologiques à la suppression de l'irrigation sanguine, de cause mécanique, va nous fournir l'explication de ses propriétés anesthésiques. Quand nous avons comprimé l'aorte abdominale de manière à supprimer complètement la circulation dans le train postérieur, nous avons vu que le premier phénomène par lequel se manifeste cet arrêt de la circulation est la perte de la sensibilité ; c'est-à-dire que de tous les éléments histologiques de ce membre inférieur ce sont les terminaisons

sensitives qui ont le plus besoin de l'irrigation sanguine et par conséquent les premières qui après sa suppression perdent leur fonction. Depuis quelques minutes déjà, les excitations cutanées sont peu senties que les fibres musculaires se contractent encore et que les filets nerveux mixtes conservent leur double conductibilité. C'est cette plus grande sensibilité des terminaisons sensitives à la suppression de la circulation qui permet d'isoler la sensibilité des autres fonctions, et c'est parce que l'action de la cocaïne est avant tout mécanique qu'elle est anesthésique.

Ainsi je pense que les propriétés toxiques et anesthésiques de la cocaïne pourraient à la rigueur s'expliquer par sa seule action sur les leucocytes ; et je crois, en effet, qu'elle est la plus importante. Mais, en outre, je m'empresse de le dire, son action sur les leucocytes est augmentée par celle sur les vaso-moteurs.

Nous savons, en effet, expérimentalement et cliniquement que la cocaïne fait contracter les petits vaisseaux : elle est vaso-constrictive. Or, on comprend facilement combien cette autre propriété peut seconder la première. D'une manière constante les deux s'ajoutent. On a même pu croire que c'était par cette propriété seule et par le même mécanisme, qu'elle était anesthésique. Elle aurait produit l'anesthésie en contractant assez les vaisseaux pour supprimer la circulation au moins des petits vaisseaux. Mais les expériences d'Arloing sont venues renverser cette hypothèse en montrant que l'on pouvait éviter la contraction des

vaisseaux sans supprimer les propriétés anesthésiques de cet agent. La vaso-constriction n'est pas indispensable, au moins dans les conditions où les expériences d'Arloing ont été faites en employant des solutions fortes de cocaïne et en les faisant agir presque directement sur les leucocytes comme dans l'emploi sur la conjonctive. Mais je pense qu'elle ne doit pas moins jouer un rôle important ; et que, par exemple, pour produire l'anesthésie d'une région dont on aurait paralysé les vaso-moteurs, il faudrait employer des titres sensiblement plus forts que ceux qui suffiraient pour cette même région, si la propriété vaso-constrictive de ces vaisseaux était conservée.

Ainsi en résumé, je pense :

1° Qu'aussi bien au point de vue toxique qu'au point de vue thérapeutique, nous devons le plus souvent tenir compte de l'action de la cocaïne sur ces deux éléments, les vaso-moteurs et les leucocytes ;

2° Que c'est son action sur les leucocytes qui est la plus importante ;

3° Que cette action a pour résultat final un effet comparable à celui de la suppression ou de la diminution mécanique de la circulation ;

4° Enfin, que c'est par cette suppression ou cette diminution de la circulation par les leucocytes agissant mécaniquement, action qui est favorisée dans les conditions ordinaires par la vaso-constriction des petits vaisseaux, que l'on doit expliquer les propriétés toxiques et anesthésiques de cet agent.

Telle est l'action de la cocaïne, et telle est la manière dont nous devons comprendre ses propriétés toxiques et thérapeuthiques. Et maintenant pouvons-nous, à l'aide de cette action, expliquer les résultats des diverses expériences qui ont servi de bases aux théories sur cet agent ?

Cette action peut-elle expliquer comment les divers auteurs ont été conduits à la théorie du curare sensitif ou des centres nerveux ? Je pense que cette explication est désormais des plus faciles.

Je prends tout d'abord la théorie du curare sensitif, qui est la première en date.

L'expérience fondamentale sur laquelle repose cette théorie est la suivante. Si l'on injecte de la cocaïne dans un membre inférieur, les téguments perdent leur sensibilité, et les troncs nerveux conservent la leur. Son action, concluent les auteurs de l'expérience, s'exerce donc sur les extrémités sensitives.

On a vu que j'ai trouvé le même résultat, soit après les injections hypodermiques, soit après les injections intra-artérielles. Mais on a vu aussi comment il faut l'interpréter.

Si, dans les conditions où ces expériences ont été faites, la sensibilité disparaît, tandis que les fonctions des muscles et des nerfs persistent, c'est que, je l'ai démontré, les terminaisons nerveuses sensitives sont les éléments dont la fonction a le plus besoin de l'irrigation sanguine. Le même fait se passe toutes les fois que cette irrigation sanguine est supprimée, et cela quelle

qu'en soit la cause, si bien que la compression artérielle et l'injection artérielle de poudre inerte conduisent aux mêmes résultats.

Il s'agit donc ici d'une action sur la circulation et non sur les terminaisons sensitives, sur lesquelles la compression et la poudre de lycopode ne peuvent en exercer aucune.

Je passe à l'expérience qui consiste à sectionner la moelle épinière au niveau de la quatrième vertèbre et à injecter de la cocaïne dans le tronc, section et injection après lesquelles on voit la sensibilité persister moins longtemps dans le train antérieur que dans le postérieur. D'où l'on conclut que c'est sur la moelle qu'agit la cocaïne ; et ce qui le prouverait, c'est que ce sont les parties du corps desservies par la portion de la moelle non soumise à l'action de la cocaïne qui conserve le plus longtemps la sensibilité.

Les auteurs de l'expérience, en effet, font eux-mêmes remarquer qu'en sectionnant la moelle, ils sectionnent forcément ses vaisseaux.

Or, de nouveau l'explication de cette expérience me paraît des plus faciles par l'action de la cocaïne telle que je l'ai exposée. Par son action sur les leucocytes et les petits vaisseaux, en effet, la cocaïne, en diminuant la circulation, exerce une influence sur toutes les parties de l'organisme ; elle tend à diminuer les fonctions de tous les tissus et organes.

Dans la première expérience, elle exerçait seulement son action sur la circulation d'un membre ; et son

action se faisait sentir seulement sur la sensibilité de ce membre. Dans la dernière expérience, au contraire, la cocaïne exerce son action sur la circulation de tout l'organisme, sauf sur la circulation d'une partie de la moelle; et forcément celle-ci échappe seule à son influence. Il est vrai, que la cocaïne agit sur les tissus du train postérieur; mais il me paraît évident que le pouvoir excito-moteur de ces tissus doit se manifester d'une manière plus énergique, puisque pour le train antérieur la cocaïne agit non seulement sur les tissus, comme pour le postérieur, mais, de plus, sur l'organe central des réflexes, sur la moelle épinière. Nous le voyons donc, de nouveau ici, ces résultats s'expliquent par l'action de la cocaïne sur la circulation.

Il en est de même, du reste, pour l'expérience dans laquelle on ne laisse communiquer le train postérieur avec le tronc que par ses filets nerveux, et dans laquelle, après avoir injecté de la cocaïne dans le tronc, on voit ces filets nerveux perdre leur conductibilité.

Je pense que, dans cette expérience, les filets nerveux perdent leur conductibilité motrice sous l'influence d'une condition indépendante de la cocaïne, et seulement parce que la circulation est supprimée par la ligature depuis un certain temps; et qu'ils perdent leur conductibilité sensitive parce que sous l'influence de la cocaïne la circulation de la moelle se faisant mal, cet organe perd ses fonctions comme tous les autres.

La perte de la double conductibilité d'un tronc nerveux par l'action directe de la cocaïne s'explique de la

même manière. On sait, en effet, que l'on peut supprimer la sensibilité d'une région en cocaïnisant directement les filets nerveux qui la desservent. Or, ici encore, l'explication se présente d'elle-même. La cocaïne supprime la fonction de ce nerf, parce qu'en agissant localement, elle supprime sa circulation.

C'est enfin de la même manière qu'il faut expliquer les expériences faites sur la substance cérébrale, lorsque la cocaïne a été mise directement en contact avec elle. Si l'on voit la cocaïne manifester son action après le contact avec les centres nerveux, ce n'est pas qu'elle ait une action élective sur eux. C'est que là, comme partout, elle agit sur la circulation de ces centres, et que ces centres, comme les autres organes, ne fonctionnent plus quand on supprime leur irrigation.

Nous le voyons donc, toutes ces expériences s'expliquent par le même mécanisme. En somme, la cocaïne n'agit électivement ni sur les terminaisons sensitives, ni sur les nerfs, ni sur les centres nerveux. Elle n'a d'action élective que sur les leucocytes et les vasomoteurs. Mais, par contre, grâce à ces deux éléments, elle agit sur la circulation, et en la supprimant, elle peut agir indifféremment sur tous les tissus, sur tous les organes, parce qu'il n'est pas de tissu, pas d'organe qui n'ait une circulation et qui puisse fonctionner sans elle.

Quant à l'opinion de Dastre, qui déjà en était arrivé à rapprocher la cocaïne des anesthésiques généraux, ainsi que je l'avais annoncé dans l'avant-propos, on

peut voir quel argument mes expériences viennent lui apporter. Elles tendent, en effet, à prouver que c'est par le même mécanisme que la cocaïne et les anesthésiques généraux exercent leur action. Ces derniers, comme la cocaïne, n'agiraient qu'en supprimant les oxydations. Rien ne saurait donc mieux justifier ce rapprochement, puis qu'en somme, non seulement il s'agit de la même propriété, mais aussi que cette propriété relèverait du même mécanisme.

CHAPITRE XXX

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Titre — son importance en thérapeutique et en toxicologie.

Le *titre*, j'ai à peine besoin de le dire, est le degré de solution auquel se trouve l'agent toxique ou médicamenteux au moment où il pénètre dans le liquide lymphatique ou dans le sang.

Ce titre, du reste, on le comprend, varie d'abord selon le degré de solution auquel on l'administre, et ensuite selon la quantité de liquide qui s'ajoute à cette solution avant le moment où il pénètre dans ces deux liquides. De là deux titres : celui d'*administration* et celui de *pénétration*.

I

ACTION SUR LES LEUCOCYTES

Relativement à leur action sur les leucocytes, les divers agents toxiques ou médicamenteux doivent se diviser en deux groupes : ceux qui sont leucocyticides et ceux qui ne le sont pas. Ceux qui sont leucocyticides peuvent l'être à deux degrés. Ils peuvent l'être à

ce point qu'ils agissent sur les leucocytes à des doses plus faibles que sur tout autre élément histologique. Ce sont là ceux qui ont une action *élective* sur ces éléments. D'autres, au contraire, tout en étant leucocyticides, peuvent agir à une dose un peu plus faible sur d'autres éléments.

Quoique à des degrés différents, ces deux groupes d'agents n'en sont pas moins leucocyticides; et ce sont eux que je vais avoir en vue dans les considérations suivantes relatives à l'importance du *titre*.

Les expériences contenues dans ce travail, et notamment celles sur la cocaïne et la quinine, ont montré l'importance que peut prendre le titre des solutions dans l'administration des médicaments leucocyticides. C'est là un point qui, peut-être, n'était pas assez connu de la pratique, et qui cependant me semble mériter de l'être.

Pour tous ces agents leucocyticides, à côté de la dose donnée dans les vingt-quatre heures, de son administration en masse ou fractionnée, à côté de la voie d'administration vient donc se placer le *titre*.

Bien entendu, ces conditions principales conservent l'importance la plus grande, mais ces expériences prouvent en plus que le titre ne saurait être négligé.

Son importance, du reste, varie selon les voies d'administration.

C'est dans la voie *digestive* que cette importance est la moindre. Dans ce cas, en effet, sous quelque forme que soit administré le médicament, solution, poudre

ou pilules, il rencontre toujours dans la cavité stomacale ou rectale une certaine quantité de liquide dans lequel il se dissout. De sorte que, le plus souvent, même lorsque le titre d'administration est assez élevé, celui de pénétration est assez étendu. Toutefois, même par cette voie, il y a lieu de tenir compte du titre d'administration, quand il s'agit d'un médicament donné en une seule fois et en quantité assez considérable, soit qu'on l'administre à l'état solide, soit seulement en solution concentrée. Comme exemple, je citerai la quinine que l'on donne assez souvent en une seule fois à la dose de 0gr.50 à 1 gramme. Or, si la quantité de liquide contenue dans l'estomac ne dépassait pas 100 ou 200 grammes, avec cette dose de 1 gramme, la quinine pourrait fort bien être absorbée par les lymphatiques ou les veines à un titre leucocyticide, et par conséquent à un titre capable de provoquer certains accidents.

Je pense donc que si l'on ne cherche pas à produire des effets locaux, et que l'agent médicamenteux ne doive agir que par une action générale, il est plus prudent de fractionner les doses ; et, tout en les donnant à des intervalles assez rapprochés pour que la totalité de la dose soit contenue en même temps dans le torrent sanguin, les espacer assez pour que les solutions absorbées n'arrivent dans les vaisseaux qu'à un titre non dangereux.

Mais si l'importance du titre est faible quand il s'agit de la voie digestive, il n'en est plus ainsi pour la *voie hypodermique*. Ici, nous l'avons vu, son importance est

telle, que, grâce à lui, nous pouvons éviter les accidents ou les produire à volonté et à coup sûr.

Il suffira de se rappeler les expériences sur la cocaïne pour en être convaincu. Elles nous ont prouvé d'une manière indiscutable, en effet, que ces accidents sont dus non aux doses, mais exclusivement aux titres. Il est donc important de connaître les titres leucocytiCides des divers agents administrés par la voie hypodermique et de ne pas les dépasser, ou du moins pratiquement de n'employer que des titres assez rapprochés de ceux qui ne sont plus leucocyticides, pour que la solution en se mêlant avec les liquides de l'organisme perde cette propriété.

Ces observations visent surtout la cocaïne, mais elles sont également applicables à la quinine, à la morphine, aux sels de mercure et à beaucoup d'autres agents.

Du reste, pour la cocaïne, un des médicaments le plus souvent employé par la voie hypodermique, l'expérience a déjà conduit à cette pratique; et depuis longtemps le professeur Reclus, un des chirurgiens employant le plus souvent cet agent, a condamné les titres forts pour se rallier aux titres faibles.

Renonçant aux solutions à 1/20, 1/50, il est descendu aux solutions de 1/100. Or, je pense, qu'au moins dans certains cas, on peut descendre, pour l'homme, à des titres plus étendus sans qu'ils perdent leur efficacité. Le lapin, on le sait, est moins sensible à la cocaïne que nous, et cependant on peut produire chez lui une anesthésie très suffisante avec les solutions de 0gr.25 p. 100.

Toutefois, quand il s'agit de médicaments dont on utilise, au moins en partie, comme pour la cocaïne, les propriétés sur les leucocytes, on ne peut pas descendre le titre trop bas sans leur voir perdre leur efficacité. Dans ces cas, on a pour limite les solutions qui, mêlées aux liquides de l'organisme, donnent la forme sphérique aux leucocytes sans leur faire perdre leur adhérence.

Or, on l'a vu, ces limites sont assez étendues, surtout si l'on consent à compenser la faiblesse du titre par la durée du contact. Ces expériences, en effet, nous ont démontré que, s'il faut des titres assez forts pour donner immédiatement la forme sphérique aux leucocytes, on peut obtenir le même résultat avec des titres sensiblement plus faibles à la condition d'attendre quelques instants de plus.

Ces expériences conduisent donc aux règles suivantes au point de vue des injections de cocaïne, règles qui se rapprochent sensiblement de celles auxquelles Reclus et Magitot étaient déjà arrivés :

1° Pour l'homme, ne guère dépasser les solutions 0 gr. 50, et surtout de 1 p. 100;

2° Distribuer l'injection sur plusieurs points;

3° Ne pas chercher l'anesthésie immédiate, mais au contraire, s'en tenir aux titres qui ne la donnent qu'après cinq à dix minutes;

4° Vu l'absorption de la cocaïne, renouveler les injections, de telle manière que les leucocytes restent approximativement dans une solution leur donnant

la forme sphérique sans leur faire perdre leur adhérence (de 0 gr. 10 à 0 gr. 20) ;

5° Employer des doses d'autant plus faibles et les répandre d'autant plus dans les tissus : *a*) que l'on opère sur une région plus riche en vaisseaux ; *b*) que ces vaisseaux sont plus facilement maintenus béants par la nature des tissus environnants ; *c*) et ensuite que l'on est plus près, par la voie lymphatique ou par la voie veineuse, de la circulation pulmonaire.

Ces mêmes règles s'appliquent à tous les agents dont on voudra utiliser localement les propriétés sur les leucocytes, tel que le bromhydrate neutre de quinine si on veut employer ses propriétés anesthésiques ; et, dans tous ces cas, on sera tenu de rester en somme assez près des doses dangereuses. On ne saurait, en effet, je l'ai dit, descendre les solutions trop bas, sans leur voir perdre leur efficacité. Mais il n'en est pas de même lorsqu'on ne se sert de la voie hypodermique que pour faire pénétrer l'agent médicamenteux dans le torrent sanguin sans lui demander aucune action locale. Dans tous ces cas, connaissant maintenant l'innocuité des injections aqueuses dans le tissu cellulaire sous-cutané, on serait coupable d'injecter des solutions fortes pouvant être dangereuses, quand, sûrement, à la condition de les étendre, elles ne le seront pas.

Pour tous ces cas, il faut donc toujours descendre aux solutions non leucocyticides.

L'importance des titres se retrouve au moins aussi grande dans la *voie pulmonaire*, c'est-à-dire pour les

agents gazeux pouvant devenir leucocyticides. Or, nous savons, qu'au moins un de ces agents, et des plus usités, le chloroforme, jouit de cette propriété. Dans son administration, cette condition s'impose donc comme pour la voie hypodermique : ne jamais atteindre un titre qui soit subitement mortel pour les leucocytes. Il faut que cet agent arrive au contact du sang pulmonaire assez mélangé d'air, pour que ce mélange ne puisse pas tuer le leucocyte dans le capillaire pulmonaire, ou dans aucun des vaisseaux des muqueuses qui entrent directement en contact avec lui. L'expérience, du reste, de même que pour la cocaïne, a conduit à cette pratique.

Nous savons qu'une des conditions les plus importantes pour éviter les accidents du chloroforme, est de ne l'administrer que mélangé d'air et dans des proportions encore assez étendues. Je reviendrai, du reste, bientôt, dans un autre travail, sur le rôle que jouent les leucocytes dans l'action de cet anesthésique, et sur les règles qui, en se basant sur cette action, doivent présider à son administration.

Enfin, on l'a vu, dans ces expériences, la voie qui a le mieux fait ressortir l'importance du titre, est la voie intra-veineuse.

Cette voie, il est vrai, n'est encore que d'un usage fort restreint dans la pratique. Jusqu'à présent, elle n'a été guère employée que pour la transfusion et les injections de sérums artificiels. Mais si l'on était conduit à utiliser cette voie, que l'antiseptie et l'aseptie

rendent beaucoup moins dangereuse qu'autrefois, il faudrait savoir que pour tous les agents leucocyticides il serait indispensable de tenir compte des titres, si l'on ne voulait s'exposer à de cruels et irréparables mécomptes. Il faudrait se souvenir de ce que les expériences sur la cocaïne ont si nettement démontré : qu'une substance leucocyticide injectée dans les veines peut être subitement et sûrement mortelle à un titre donné, et qu'en solution plus étendue, on peut en injecter par la même voie une quantité de quatre à cinq fois plus grande sans produire le moindre accident.

Peut-être, même dans ces cas, si réellement la voie intra-circulatoire s'imposait, il y aurait lieu de préférer la voie intra-artérielle à la voie intra-veineuse. Nous l'avons vu, en effet, la voie artérielle est beaucoup moins dangereuse comme accident immédiat que la voie veineuse ; et, quant à l'inconvénient d'ouvrir une artère, pour certains de ces vaisseaux, la circulation collatérale s'établit si rapidement que peut-être cet inconvénient serait plus que compensé par la diminution du danger immédiat.

Mais si la voie intra-veineuse est rarement employée par la clinique, nous savons, au contraire, combien elle l'est fréquemment par la médecine expérimentale. Or, ici, la différence d'action, relativement au titre, acquiert une importance capitale ; et je me permets d'appeler sur ce point toute l'attention des expérimentateurs.

Il est possible que les différences d'action qu'ont trouvées certains observateurs, expérimentant la même

substance, tiennent en partie à cette cause. Ils se sont servis de la même voie, mais à des titres différents. Dans tous les cas, je le répète, pour tous les agents leucocyticides, c'est là une condition capitale. Si on veut connaître à quelle dose un agent leucocyticide est mortel pour un organisme, quand on l'administre par la voie veineuse, il est indispensable de l'injecter à un titre non leucocyticide. Sans cette précaution, l'expérience donnera seulement le degré de sensibilité des leucocytes de cet organisme, et non la sensibilité de cet organisme lui-même.

Nous concluons donc :

1° Que pour tous les agents susceptibles d'être leucocyticides, le titre est une condition du mode d'administration dont il faut tenir compte;

2° Que, peu importante quand il s'agit de la voie stomacale, cette condition se relève quand on emploie la voie hypodermique ou pulmonaire;

3° Enfin, que cette condition peut devenir prépondérante quand il s'agit de la voie intra-veineuse.

II

ACTION SUR LES HÉMATIES.

Les agents leucocyticides ne sont pas les seuls pour lesquels le *titre* ait de l'importance. A côté d'eux, quoique à un degré moindre, se placent les agents qui détruisent les globules rouges, et que par analogie j'appellerai *hématicides*. Or, ces agents, surtout ceux ayant

cette propriété en solutions fortes, ne sont pas rares.

De même que je l'ai fait pour les agents leucocytiCides, relativement à la propriété hématicide, je diviserai les diverses substances toxiques et médicamenteuses en deux groupes : le premier comprenant les substances qui agissent d'une manière élective sur les hématies où tout au moins qui agissent encore sur ces éléments à une dose telle qu'il faille en tenir compte dans leur action générale ; et le second comprenant celles qui, au contraire, sont sans action sur ces éléments ou tout au moins qui n'ont qu'une action assez faible pour qu'on puisse la négliger.

Or, je l'ai dit, les agents hématicides ainsi compris sont encore assez nombreux ; et, on va le voir, il y a un certain intérêt thérapeutique et même toxicologique à connaître à quel titre ils le sont, et à en tenir compte dans la pratique.

Toutefois, je dois le dire, et c'est là surtout ce qui fait que la question de titre s'impose moins pour les agents hématicides que pour les leucocyticides, les conséquences de la destruction des hématies sont incomparablement moins graves que la mort des leucocytes.

La mort des leucocytes, en effet, non seulement prive l'organisme d'un certain nombre de ces éléments ; mais de plus, nous le savons, leur mort prématurée les transforme en corps inertes qui, par leur volume et leur consistance, entravent la circulation. Il n'en est pas de même heureusement pour les hématies.

Les substances pouvant les détruire les rendent d'abord diffluentes, leur enlèvent leur tendance à revenir à leur forme normale, puis elles leur font perdre leur hémoglobine qui s'exosmose dans le plasma et enfin elles dissolvent leur stroma.

Leur destruction s'accomplissant même en grand nombre dans un segment quelconque du système circulatoire, ne trouble en rien la circulation. De sorte que nous n'avons pas à craindre les mêmes accidents, et que tout, jusqu'à présent, semble se réduire à la privation pour l'organisme d'une certaine quantité de ces éléments.

Néanmoins, je pense que, même réduit à cet inconvénient, il y aura encore un certain avantage à le connaître et à l'éviter.

Les agents hématicides, je l'ai dit, sont assez nombreux ; et sans les citer tous je mentionnerai parmi eux ceux qui semblent mériter le plus notre attention, les *peptones*, certains *serums anti-toxiques*, le *bichlorure de mercure*, la *quinine*, la *cocaïne*, l'*eau* et la *pyrodine*.

Les *peptones* (1) ont une action hématicide très prononcée. Cette action est encore des plus manifestes et rapide à 1 p. 100. Sous leur influence, les hématies deviennent d'abord plus petites, perdent leur hémoglobine et sont détruites. Cette action est beaucoup moins marquée sur les leucocytes. Cependant, au moins jusqu'à 1 pour 10, ces éléments sont subitement tués.

(1) Expériences de février 1895.

La propriété destructive du *sérum* d'un animal pour les hématies d'un autre animal est un fait connu depuis longtemps, mais auquel les récentes applications de la sérumthérapie sont venues donner une nouvelle importance. En ce qui me concerne, j'ai constaté la destruction de nos hématies par le sérum anti-toxique diphtérique du cheval, et cela même en solutions assez étendues (1).

L'altération de ces éléments, se manifestant par de la diffluence, peut se retrouver au moins jusqu'au titre de 1 pour 50. Or, si l'on tient compte que l'on injecte souvent 20^{cc} de sérum, on verra que l'on peut influencer ainsi un litre de sang ; et si, d'autre part, on réfléchit que cette quantité est souvent injectée à des enfants de moins de 20 kilog., c'est-à-dire dont le sang total n'arrive pas à 2 litres, on comprendra combien cette question peut devenir importante. Ce même sérum, du reste, je dois le dire, n'agit que faiblement sur les leucocytes. Il ne les tue guère qu'à l'état pur. Dès qu'on arrive à 1/3, la moitié seulement succombe, et à 1 pour 10, s'ils ne conservent pas toute leur activité, du moins tous survivent.

Le *bichlorure de mercure* agit plus activement, il est vrai, sur les leucocytes (ceux de l'homme et du lapin) que sur les hématies. Cependant cette dernière action est encore assez marquée. Elle est des plus nettes

(1) Communication de l'Académie des Sciences, Inscriptions et Belles-Lettres de Toulouse, 23 février 1895.

jusqu'à 1 pour 10,000 ; et, au contraire, semble disparaître au moins comme action rapide à 1 pour 20,000. Nous savons, au contraire, que son action est encore manifeste sur les leucocytes à 1 pour 100,000 (1).

La *quinine* (chlorhydrate et bromhydrate) (2) agit également à doses plus faibles sur les leucocytes que sur les hématies. Mais cependant son action est encore très nette et rapide sur ces derniers éléments au titre de 1 pour 100. Elle est au contraire nulle à 1 pour 400.

L'action de la *cocaïne* (3) sur les hématies est encore moins sensible que celle de la quinine. Elle ne se manifeste guère, en effet, qu'aux fortes doses de $^1/_{20}$ à 1 pour 50. L'action sur les hématies, du reste, s'efface ici devant celle s'exerçant sur les globules blancs.

Il m'a paru intéressant aussi de savoir quelle pouvait être l'influence de l'*eau*. Or, j'ai été frappé de la tolérance des éléments figurés de notre sang pour ce liquide.

Les hématies qui sont pourtant plus sensibles que les leucocytes, conservent leurs caractères, même lorsqu'on mélange le sang avec partie égale d'eau ; et, à la condition de les tenir à leur température normale et à l'abri de l'air, il faut arriver à la proportion de deux

(1) *Bulletin général de thérapeutique*, 15 mars 1893, page 193; *Inflammation mercurielle des muqueuses*, 1894. — Doin, Paris.

(2) Action des sels de quinine sur les éléments figurés du sang (*Société de médecine*, Toulouse, février 1892).

(3) Voir pages 48 et suivantes.

tiers d'eau et un tiers de sang, pour que les hématies perdent de leur consistance. Quant aux leucocytes, même dans un sang aussi étendu, ils conservent leurs déplacements.

Je dois également citer la *pyrodyne* qui a été employée par Albertoni et par Polleti, pour détruire les globules rouges et étudier la reconstitution du sang. Ces deux expérimentateurs ont opéré sur le triton et sur le poulet, et ont constaté une destruction rapide des hématies. Il est probable que celles de l'homme résistent mieux à cet agent que celles de ces animaux; car, même au titre de 1 p. 100, son action a été peu marquée.

Enfin, à ces divers agents ayant une action plus ou moins marquée sur les hématies, je dois ajouter l'*oxyde de carbone*. Si, en effet, ce gaz ne tue pas les hématies, du moins, il les met dans l'impossibilité de remplir leurs fonctions.

Tous ces agents, on le voit, à des degrés divers agissent sur les hématies; et sûrement ce ne sont pas les seuls. Or, quoique, ainsi que je l'ai dit, la destruction des hématies ne fasse pas courir à l'organisme les mêmes dangers que la mort des leucocytes, je pense que, même à ce point de vue, la question du titre ne doit pas être négligée.

C'est encore par la voie *digestive* que le titre aura le moins d'importance. Cependant, pour certaines de ces substances, telles que les peptones et le bichlorure de mercure, il me semble qu'on ne saurait le négliger.

Donner trop de peptones à la fois, ou donner les préparations mercurielles solubles en solutions trop concentrées, c'est, en effet, s'exposer à détruire un certain nombre d'hématies; et, si leur administration se répéte souvent, arriver ainsi à l'appauvrissement du sang. Les mêmes inconvénients, du reste, subsistent, que l'on emploie la voie stomacale ou la voie rectale.

Mais c'est surtout à propos de la *voie hypodermique* que ces notions ont leur importance.

Les sérums que l'on est condamné à administrer par cette voie sont parfois fortement hématicides. J'ai déjà dit que celui du cheval l'est pour nos hématies, jusqu'à la solution de 1 pour 50. C'est donc là une indication qui, me semble-t-il, ne saurait désormais être négligée.

Y a-t-il un avantage ou un inconvénient à détruire ainsi une certaine quantité d'hématies? La clinique seule peut le dire. Mais quelle que soit sa réponse, l'intérêt qu'il y a à connaître cette action n'en subsiste pas moins.

Il en est de même pour les solutions mercurielles. Si l'on examine la plupart des injections hypodermiques de nos formulaires, on verra que celles de sublimé, par exemple, sont fortement hématicides. La plus faible est à 1 pour 1,000, et il y en a à $^1/_{500}$ (Liegeois), à $^1/_{200}$ et même $^1/_{100}$ (Ewald) (1); et, je l'ai dit, le sublimé détruit l'hématie jusqu'à $^1/_{10000}$. Un gramme de la solution à $^1/_{100}$ peut donc détruire les hématies de 100 gr. de

(1) Formulaire de Dujardin-Beaumetz à Lyon; — 5e édition, pages 223 et 224.

sang. Or, dans le cas où ces injections sont prescrites, il est rare qu'on puisse ne pas tenir compte de l'appauvrissement du sang en globules rouges. Il me semble donc qu'il y a tout intérêt à ramener ces injections à des titres moins forts, et à ne les donner qu'à ceux qui, une fois mélangés aux liquides de l'organisme, ne seront plus hématicides. Je suis convaincu que l'on pourrait ainsi, en diminuant les titres, augmenter d'une manière très sensible les quantités de mercure que l'on peut administrer par cette voie.

Les injections *intra-veineuses* et *intra-artérielles*, je l'ai dit, ne sont encore que du domaine du laboratoire. Mais là, les considérations précédentes acquièrent une grande importance; et il est indispensable que les expérimentateurs en tiennent compte dans la juste interprétation de leurs travaux. Il est possible, en effet, que de nombreux agents donnés par ces voies le soient à titres hématicides, et il est possible qu'une partie des effets observés reviennent à cette propriété.

Quant à la voie respiratoire, jusqu'à présent les divers agents administrés par cette voie n'ont qu'une action peu marquée sur les hématies. Mais nous savons que c'est par elle que pénètre un des toxiques spéciaux de cet élément, l'oxyde de carbone; et nous savons aussi combien la question du titre est importante pour la manifestation de ses effets toxiques.

Ainsi, en résumé de toutes ces considérations sur le titre, nous devons conclure :

1° *Que le titre est une des conditions dont on doit tenir compte dans l'administration des médicaments;*

2° *Qu'on doit également en tenir compte dans l'interprétation de leur action toxique ;*

3° *Qu'aussi bien au point de vue thérapeutique qu'au point de vue toxique, pour certains agents, cette condition peut être prépondérante, quand il s'agit de la voie intraveineuse ;*

4° *Que quoique la prépondérance disparaisse, quand il s'agit des autres voies, cette condition n'en conserve pas moins une sérieuse importance pour ces mêmes agents, surtout en ce qui concerne la voie hypodermique ;*

5° *Enfin, que cette variabilité d'importance du titre selon les agents, impose l'obligation de connaître ceux pour lesquels cette importance existe, et ceux pour lesquels elle n'existe pas.*

CHAPITRE XXXI

Modes d'administration et doses.

Les expériences précédentes m'ont permis de faire certaines observations qui, je le crois, pourront jeter un certain jour sur la question si discutée du rapport des doses avec les modes d'administration ; et je vais les résumer rapidement.

Les agents solubles, toxiques ou médicamenteux, peuvent être administrés par quatre voies principales :

La voie *digestive*, la voie *hypodermique*, la voie *intra-veineuse* et la voie *intra-artérielle*. Dans ce qui va suivre, je négligerai la voie *respiratoire* et la voie *épidermique* pour lesquelles le dosage est trop difficile à établir. Je ne m'occuperai donc que des quatre premières.

Quel rapport y a-t-il entre ces voies au point de vue des doses ? L'une d'elles est-elle plus efficace que les autres ? Peut-on, en choisissant l'une d'elles, obtenir les mêmes effets sur l'organisme avec des quantités moindres, et, s'il en est ainsi, quel rapport y a-t-il entre elles ?

Comparons d'abord la voie *veineuse* avec la voie *hypodermique* :

On admet généralement que, des quatre, c'est la voie veineuse qui est la plus active ; et mes expériences ont confirmé cette opinion.

C'est par elle, en effet, que j'ai pu donner la mort avec les plus petites doses. C'est, du moins, ce qui résulte de mes expériences sur la cocaïne, sur le curare et la quinine.

Ainsi, tandis que la cocaïne ne donne la mort immédiate à un lapin qu'à la dose de 0g.25 par kilogr. de poids, quand on administre cet alcaloïde par la voie hypodermique, nous avons vu qu'il suffisait de 0g.05 à 0g.06, *même injectés dans les veines à un titre non leucocyticide* pour conduire au même résultat.

C'est-à-dire que pour tuer un lapin il faut quatre à cinq fois moins de cocaïne en la faisant pénétrer en une seule fois dans la voie veineuse, qu'en l'administrant par la voie hypodermique.

Nous avons vu également qu'il en est de même pour le *curare*. Il a fallu 0g 12 par kilogr. de poids pour tuer l'animal en injectant le toxique par la voie hypodermique, tandis que 0g.03 à 0g 04 ont suffi, en faisant pénétrer le toxique en une seule fois dans les veines.

Enfin, les mêmes proportions se retrouvent pour le bromhydrate neutre de quinine. Il faut 1g. pour tuer 1 kilogr. de poids de lapin par la voie hypodermique, tandis que 0g.25 à 0g.30, injectés à un titre non leucocyticide, suffisent par la voie veineuse.

Le rapport entre ces deux voies se rencontre donc toujours dans les environs de 3 à 4; or, comment expliquer la constance de ce rapport.

Ainsi que je l'ai déjà dit, ce rapport me paraît être commandé par les faits suivants.

Nous savons, d'une part, que le sang ne représente qu'une partie des liquides de l'organisme, et que, d'une manière approximative, on peut évaluer sa quantité au dixième du poids total; nous savons, d'autre part, que l'on peut évaluer la totalité des autres liquides : lymphe, sérosité et liquide intestinal, à un volume de deux à quatre fois supérieur au sien, de sorte que l'on peut admettre que chaque kilogr. de poids d'un animal contient de 300 à 500g. de liquide.

Or, cela étant, lorsque nous administrons une substance par la voie hypodermique, surtout quand nous le faisons en solution assez étendue, quelque rapidement que nous procédions, une certaine quantité de cette substance, après avoir pénétré dans le torrent circulatoire, se répand dans les autres liquides, au fur et à mesure qu'une nouvelle quantité arrive dans le sang. Dans ces conditions, pour qu'une quantité donnée de cette substance reste dans le sang, il faudra donc que tous les autres liquides en contiennent approximativement la même quantité, c'est-à-dire que l'organisme en contienne de trois à cinq fois plus.

La différence est donc déjà très marquée même pour les agents et les titres non leucocyticides. Mais elle va s'accentuer bien davantage pour ceux qui jouissent de cette propriété. Pour eux, la différence d'action, par ces deux voies, n'est plus de 1 à 3 ou à 5, mais peut atteindre 1 à 15, comme nous l'avons vu pour la quinine, et même de 1 à 25 comme pour la cocaïne.

Toutefois, je dois le dire, ce sont là les dangers de ces substances à ces titres et non leur action thérapeutique Pour cette dernière, les accidents évités ou éliminés, nous retombons dans les proportions que je viens d'indiquer, c'est-à-dire que la voie veineuse est seulement de trois à quatre fois plus active que l'hypodermique.

La voie *artérielle*, il est vrai, n'est qu'une voie de laboratoire et encore rarement employée ; mais elle prête à des considérations d'un si haut intérêt que je crois utile d'en dire quelques mots.

Cette voie ne présente de différences avec la voie veineuse que pour les agents leucocyticides, et encore cette différence ne se revèle-t-elle que lorsque l'on administre ces agents à un titre leucocyticide. Dans le cas contraire, ils entrent dans la règle générale ; et l'activité des deux voies artérielle et veineuse reste la même. C'est aussi ce qui résulte de mes expériences sur le curare d'abord, et ensuite de celles sur la cocaïne à des titres non leucocyticides.

Ainsi donc, pour les agents ou les solutions non leucocyticides, toutes conditions égales d'ailleurs, l'acti-

vité de la voie artérielle reste la même que celle de la voie veineuse.

Mais, nous l'avons vu, il n'en est plus ainsi dès que la substance est injectée à un titre leucocyticide. Dans ce dernier cas, la différence est considérable. C'est la plus grande que l'on puisse rencontrer d'après les divers modes d'administration.

Nous avons vu la quantité de cocaïne mortelle varier de 1 à 25. Tandis qu'il suffit de 0,01 de cocaïne à un titre leucocyticide par kilogramme de poids pour tuer le lapin, par la voie veineuse, il faut en injecter 0g.25 par la voie artérielle. Pour la quinine, je n'ai pas cherché à fixer exactement la quantité de cocaïne nécessaire pour tuer par la voie artérielle, mais cependant, on l'a vu, tandis que le lapin succombe par la voie veineuse avec 0g.07 par kilogramme de poids à un titre leucocytide, j'ai injecté 0g.25 et même 0g.33 à ce même titre par kilogramme de poids, par la voie artérielle, sans produire de graves accidents.

Cette différence, du reste, varie avec le titre. Elle est plus marquée avec un titre très leucocyticide, et disparaît lorsqu'on arrive aux titres peu ou non leucocyticides. Pour la cocaïne, par exemple, qui donne une différence de 1 à 25, avec une solution de 1 pour 10, on voit cette différence diminuer avec les solutions à 1/50 et 1/500. C'est, qu'en effet, nous le savons, le danger vient de la forme sphérique que prennent les leucocytes sous l'influence des solutions concentrées de cocaïne, que ce danger est proportionnel au nombre de ces éléments

prenant cette forme, et qu'enfin le nombre de leucocytes prenant cette forme ne tient pas à la quantité de solution injectée, mais bien à la quantité de cocaïne que cette injection fait pénétrer sur un point du torrent sanguin.

En augmentant les titres, les différences s'accentuent, et en les diminuant, au contraire, elles tendent à s'effacer, si bien qu'elles disparaissent, je l'ai dit, dès que les titres faiblement leucocyticides sont atteints.

Dans ces cas, la voie veineuse n'est pas plus active, pas plus dangereuse que la voie artérielle ; et il en est toujours ainsi pour les agents n'ayant pas d'action sur les leucocytes comme le curare.

Mais pour que l'activité de la voie veineuse et de la voie artérielle reste la même, il faut, bien entendu, que la substance pénètre dans le torrent circulatoire dans le même temps Si l'injection est faite beaucoup plus rapidement par une de ces deux voies, c'est elle qui sera la plus dangereuse. C'est qu'en effet, dans ce cas, la substance injectée a le temps de sortir du système sanguin, soit par les reins, soit en se mêlant aux autres liquides Si bien que si les injections intra-veineuses sont assez espacées les unes des autres, on retombe dans des cas tout à fait comparables à ceux des injections hypodermiques.

Comparons maintenant la voie hypodermique avec la voie *digestive*. On admet généralement que la première est beaucoup plus active. Or, tout en acceptant cette différence, mes expériences me portent à penser

qu'elle tient moins au mode même d'administration qu'à d'autres circonstances qui en dépendent souvent, il est vrai, mais qui ne lui sont pas liées d'une manière inévitable, telles que le *titre* et la *rapidité d'absorption*.

Supposons, par exemple, qu'il s'agisse d'un agent leucocyticide comme la cocaïne ou la quinine. On pourra voir, si l'on injecte par la voie hypodermique à un titre leucocyticide des accidents se montrer avec des doses beaucoup plus faibles que par la voie stomacale, et, d'après lesquels, si l'on n'en connaissait la cause, on pourrait conclure que la voie hypodermique est plus active que l'autre. Or, je viens d'insister longuement sur ce point, cette différence tient au titre et non à la dose.

Je prends un autre exemple relativement à la *rapidité d'absorption*. Supposez que l'on administre à deux animaux de même poids la même quantité de quinine, mais par les deux voies que nous comparons. Supposons également que par la voie hypodermique la quinine soit à titre concentré, et qu'au contraire, dans l'estomac, elle rencontre une grande quantité de liquide. L'absorption de la quinine se fera rapidement par la voie hypodermique ; de sorte que, peu après l'injection, elle aura passé en totalité dans le sang avant même qu'une partie importante en soit sortie à travers les reins pour être éliminée, ou à travers les capillaires pour passer dans les autres liquides. Au contraire, la quinine injectée dans l'estomac, vu la quan-

tité du liquide dans lequel elle s'est dissoute, ne sera absorbée que lentement; et, vu aussi cette lenteur de pénétration dans le sang, une partie importante en sera déjà sortie avant que le reste y ait pénétré. De sorte que la quantité de cette substance contenue dans le sang, à un moment donné, sera toujours moindre que dans le cas précédent.

C'est donc, je pense, d'abord pour ces deux raisons que la voie hypodermique a été considérée comme plus efficace ; et, en effet, pratiquement il en est ainsi. Enfin, de plus, à ces deux causes il faut ajouter la perte qui s'effectue quand on emploie la voie digestive. Par cette voie, en effet, une certaine quantité reste toujours mêlée au bol alimentaire, et, ensuite, est rejetée avec le bol fécal ; de sorte qu'une partie traverse le tube digestif sans être absorbée. Par la voie hypodermique, au contraire, forcément, rien ne se perd.

Ainsi : influence du titre, absorption plus rapide, et enfin absorption plus complète, telles sont les trois raisons qui pratiquement rendent la voie hypodermique plus active. Mais cette différence est-elle bien grande ? Pouvons-nous l'évaluer comme nous l'avons fait pour la voie veineuse? On ne peut le faire que d'une manière tout-à-fait approximative. Nous n'avons, en effet, aucun procédé pour apprécier l'importance de chacune de ces trois influences, et cela d'autant plus qu'elles peuvent exercer leur action, simultanément, isolément ou même en sens contraire.

Toutefois, en ce qui concerne les effets généraux,

je ne crois pas que dans les conditions ordinaires cette différence puisse dépasser la moitié.

De sorte que nous arrivons à ces conclusions :

1° Que dans les conditions ordinaires, la voie veineuse est de trois à cinq fois plus active que la voie hypodermique ;

2° Que pour tous les agents ou solutions non leucocyticides, la voie artérielle a la même activité que la voie veineuse ;

3° Qu'au contraire, pour les agents et les solutions leucocytucides, la voie veineuse, au moins au point de vue toxique, est beaucoup plus dangereuse que la voie artérielle ; et que cette différence est proportionnelle à la propriété leucocyticide, si bien qu'elle disparaît avec elle ;

4° Qu'il est probable que si l'absorption avait lieu dans le même temps et au même titre, la voie hypodermique et la voie stomacale auraient la même activité. L'une et l'autre, en effet, conduisent à ce résultat que l'agent toxique ou médicamenteux n'atteint son action maxima que lorsqu'il s'est répandu dans tous les liquides de l'organisme ;

5° Mais que pour les raisons que j'ai exposées, pratiquement la voie hypodermique est en général plus active, sans que, toutefois, dans la majorité des cas, cette plus grande activité dépasse deux fois celle de la voie stomacale.

CHAPITRE XXXII

De l'électivité ou spécificité.

Les expériences sur la cocaïne m'ont fait constater ce fait qui, je crois, mérite l'attention, que cet alcaloïde a une action élective sur le leucocyte, c'est-à-dire qu'il agit sur cet élément histologique à dose plus faible que sur tout autre.

Des expériences faites pour déterminer le mécanisme de la mort sous l'influence de la chaleur et du froid m'avaient également conduit à cette conclusion, que les hautes et les basses températures ont aussi une action élective sur le même élément.

La constatation de cette action élective des températures et de la cocaïne sur les leucocytes, m'avait ensuite conduit à cette hypothèse qu'il était probable que cette action sur ces éléments devait jouer un certain rôle, et peut-être important, dans l'action de ces températures et de la cocaïne sur l'organisme. Il me paraissait peu probable, en effet, d'abord que la cocaïne pût modifier tous les leucocytes d'un organisme sans que ces modifications eussent un retentissement sur

cet organisme, et ensuite que la cocaine passât outre cette action sur les leucocytes, pour aller produire ses effets sur une autre série d'éléments moins sensibles qu'eux. Or, les faits expérimentaux et cliniques sont venus confirmer mon hypothèse, tout aussi bien pour les températures que pour cet alcaloïde. Ils m'ont démontré, en effet, que non seulement l'action élective de ces agents sur les leucocytes intervient dans leur action sur l'organisme, mais même, que c'est à cette action sur les leucocytes qu'il faut attribuer la plus grande partie de leur action toxique ou médicamenteuse.

Pour la cocaïne, en effet, les expériences contenues dans ce travail ont démontré que c'est par son action sur les leucocytes que doivent s'expliquer ses deux genres de mort, et que c'est également par cette même action que doit être comprise au moins sa propriété la plus importante, sa propriété anesthésique.

Les expériences sur les hautes températures qui, je l'ai dit, ont une action élective sur les leucocytes m'ont également prouvé que c'est à cette action qu'il faut attribuer la mort de l'organisme sous leur influence. Mais, de plus, en m'appuyant sur cette action, elles m'ont conduit à découvrir une propriété de ces mêmes températures, celle d'être anesthésiques.

De sorte que, de même que pour la cocaïne, nous voyons que les principales propriétés toxiques et thérapeutiques des hautes températures s'expliquent par leur action sur ces éléments.

Il en est enfin de même pour les basses températures qui également agissent directement sur les leucocytes.

Mes expériences sur le froid, m'ont prouvé d'abord que c'est par l'action de ces températures sur les leucocytes que doit être comprise la mort de l'organisme sous leur influence ; et ensuite, que c'est également par leur action sur les mêmes éléments que s'explique leur propriété, la plus souvent employée en chirurgie, l'anesthésie.

De sorte que pour ces deux agents et ce toxique, pour lesquels l'action élective sur les leucocytes nous est démontrée, nous voyons que c'est à cette action élective que sont dus leurs dangers ou leur toxicité pour l'organisme et leurs effets thérapeutiques les mieux connus

J'arrivai donc à cette conclusion, au moins pour ces agents : que c'est par l'intermédiaire de l'élément sur lequel ils ont une action élective qu'ils agissent sur l'organisme, et cela aussi bien pour les effets toxiques que pour les thérapeutiques.

Passant ensuite en revue les diverses autres substances dont une action élective nous est connue, je vis qu'il en était toujours ainsi. Le curare a une action élective sur la plaque motrice, et c'est par cette action élective qu'il tue l'animal. L'oxyde de carbone a une action élective sur l'hématie, et c'est en agissant sur elle qu'il tue l'organisme. Enfin, il en est de même du sulfo-cyanure de potassium pour la fibre musculaire.

Dès lors, ces pensées se sont présentées à mon esprit :

1° Qu'il est probable que de nombreux autres agents toxiques ou médicamenteux, sinon tous, doivent aussi avoir une action élective sur un élément histologique quelconque de l'organisme ;

2° Qu'il est également probable que c'est par l'intermédiaire de l'élément histologique sur lequel ils ont une action élective, qu'ils exercent leur action sur l'organisme ;

3° De plus, étant donné le jour que la connaissance du mode d'action des agents électifs connus a jeté sur les phénomènes qui en dépendent, qu'il est probable qu'il en serait de même pour les agents électifs que nous pourrions découvrir à l'avenir ;

4° Enfin, et comme conséquence forcée, que la recherche des actions électives doit être désormais un des buts principaux de la thérapeutique et de la toxicologie.

Même pour les agents électifs dont l'action sur un élément histologique est des plus nettes, il arrive souvent qu'à un titre plus élevé, ou, ce qui est équivalent, après un temps plus long, ils agissent sur d'autres éléments. Ces agents électifs, lorsque le titre est suffisant, peuvent ainsi faire sentir leur action sur plusieurs éléments à la fois ; et, dans ces cas, leur action se manifeste forcément par une symptomatologie plus complexe. Toutefois, les divers éléments sur lesquels ils peuvent agir nous étant connus, nous arriverons encore assez bien à expliquer cette symptomatologie, et à attribuer à

chaque élément histologique la part qui lui revient.

Si nous prenons l'action élective des hautes températures sur les leucocytes, et que nous choisissions les nôtres comme exemple, nous trouverons les diverses actions suivantes.

Dès les températures de 42 à 43° prolongées, nos leucocytes succombent. — Si nous arrivons à 45° environ, notre myosine se coagule et les fibres musculaires deviennent rigides. A 50° environ, nos hématies deviennent diffluentes, et perdent leur hémoglobine. Or, on le voit, si ces températures sont assez éloignées les unes des autres, pour que, quand la chaleur est d'origine interne et en même temps générale, la mort des leucocytes entraîne celle de l'organisme avant que l'action sur les fibres musculaires et sur les hématies ait pu entrer en cause, il n'en est pas de même lorsqu'il s'agit de hautes températures venant de l'extérieur et agissant localement. Dans ces cas, le plus souvent, les hautes températures exerceront en même temps leur action au moins sur ces trois éléments: et forcément cette température nous sera révélée par une symptomatologie qui les comprendra tous les trois.

Ces actions d'une même substance sur plusieurs éléments différents, peuvent rester indépendantes les unes des autres, c'est-à-dire se manifester sans se modifier, et dès lors il sera facile de dissocier ces symptomatologies complexes. Mais dans d'autres cas, leurs effets peuvent s'ajouter ou se combattre; et, dans ces cas, il sera parfois difficile de dire ce qui revient à chacun d'eux.

Le froid et la chaleur nous en fournissent un exemple. Ces deux agents exercent leur action en même temps sur les leucocytes et les vaso-moteurs. Tous les deux peuvent donner la forme sphérique aux leucocytes; mais aux mêmes températures où ils la donnent, le froid contracte les vaso-moteurs et la chaleur les dilate. De sorte que pour le froid, les deux actions s'ajoutent; tandis que pour la chaleur, elles tendent à se neutraliser.

On le voit donc, même quand il s'agit des substances ou agents à action nettement élective, dans la pratique, leur symptomatologie ne peut pas moins se présenter à nous avec un certain degré de complexité. Pour l'édification complète de la toxicologie et de la thérapeutique, il faudra donc déterminer pour chaque substance non seulement quel est son élément histologique électif mais ensuite l'ordre dans lequel se placent les autres éléments histologiques au point de vue de leur sensibilité à cette substance, et enfin quelle est la distance qui les sépare.

Les recherches sur l'*électivité* se trouvent ainsi forcément rendues plus longues et plus difficiles; mais il me semble que ces longueurs et ces difficultés ne sauraient nous arrêter. Elles ne font que mieux ressortir, en effet, l'utilité de ces recherches, en établissant que seules elles peuvent nous guider dans l'étude si complexe des manifestations toxiques et des résultats médicamenteux.

CHAPITRE XXXIII

Importance du milieu intérieur.

Le propre des agents électifs étant d'exercer leur action de préférence sur un élément histologique, et celui-ci étant répandu dans tout l'organisme, l'action de ces agents électifs, en principe, est forcément générale et périphérique.

La chaleur, le froid, la cocaïne ont une action élective sur les leucocytes, et ils agissent forcément sur tous les leucocytes de l'organisme. Le curare exerce son action sur la plaque motrice, et il agit forcément sur toutes les plaques motrices de l'organisme, et ainsi des autres agents électifs.

Or, tout au moins pour les agents électifs des éléments figurés du sang, pour ceux de la fibre musculaire striée ainsi que de la fibre musculaire lisse, pour ceux de la plaque motrice, et enfin peut-être aussi pour ceux de tous les éléments histologiques, qui, je l'ai dit, sont répandus dans la totalité de l'organisme, nous arrivons donc à cette conclusion que, dans les conditions ordinaires, leur action est surtout d'ordre *périphérique*.

C'est à la périphérie que nous devons chercher le point de départ de cette action, et cela même bien souvent lorsque leurs manifestations se présentent avec tous les caractères d'une action centrale, cérébrale ou rachidienne.

Je puis en citer plusieurs exemples. Aucun symptôme, me semble-t-il, ne revêt mieux le caractère central que le *coma*; et cependant nous produisons le coma par la chaleur et par le froid, c'est-à-dire par des agents dont l'action s'exerce sûrement à la périphérie, puisqu'elle s'exerce par l'intermédiaire des leucocytes.

Nous pouvons produire le coma, par l'oxyde de carbone, dont l'action est également sûrement périphérique, puisqu'elle s'exerce sur l'hématie. Enfin, nous pouvons produire le coma par les inhalations d'azote et d'acide carbonique, qui n'agissent que par la suppression de l'oxygène, dont l'action s'exerce encore d'une manière exclusive à la périphérie. Dans tous ces cas, nous le voyons donc le coma est d'origine périphérique; et peut-être en est-il souvent de même dans de nombreux cas pathologiques : coma final de nombreuses pyrexies, coma des diabétiques, etc.

Il est, certes, bien connu qu'expérimentalement nous pouvons produire le coma en agissant directement sur l'encéphale ou même seulement sur sa circulation; et la clinique nous offre également d'assez fréquents exemples de coma d'origine centrale, affection des méninges, tumeurs, etc., mais il n'en est pas moins vrai, et c'est sur ce point que je voulais appeler l'at-

tention, que ce symptôme, d'apparence si nettement centrale, peut être périphérique.

On doit comprendre, du reste, que la suppression de toutes les manifestations sensitives, motrices et volontaires qui constituent le coma, puisse être réalisée de deux manières.

Les centres nerveux ne sont que des centres de transformation. Ils n'opèrent que sur des impressions sensitives. Or, cela étant, il me paraît évident que si par un mécanisme quelconque nous arrivons à supprimer la sensibilité dans la totalité de l'organisme, nous supprimerons par cela même toutes les manifestations organiques, cérébrales et autres, qui en sont les conséquences. C'est ce que nous produisons avec le froid et la chaleur qui, par l'intermédiaire des leucocytes, suppriment la circulation capillaire et par suite la sensibilité ; et c'est également ce que font l'oxyde de carbone, l'azote et l'acide carbonique, qui, s'ils ne suppriment pas la circulation, lui enlèvent son efficacité en supprimant l'oxygène. Que l'on entrave la circulation capillaire d'une manière mécanique par la chaleur ou le froid, ou bien qu'on la rende inefficace, par l'oxyde de carbone, l'azote ou l'acide carbonique, le résultat final est le même : dans tous ces cas, nous supprimons les échanges, nous supprimons les oxydations ; et nous savons que le premier effet de la suppression de ces oxydations est la suppression de la sensibilité.

Dans ces cas, le coma est donc périphérique. Les

centres nerveux peuvent être intacts; mais ils restent inactifs. Ils ne transforment rien, parce que les fonctions sensitives ne leur donnent rien à transformer.

Dans le coma d'origine centrale, au contraire, peut-être le plus rare, les impressions arrivent jusqu'aux centres nerveux, mais ceux-ci sont fonctionnellement ou physiquement dans un état tel, qu'ils ne peuvent remplir leurs fonctions de transformation ; et, au point de vue de leur manifestation ultérieure, les impressions sensitives sont comme si elles ne se produisaient pas.

Je puis en donner un autre exemple. On considère habituellement les troubles de la respiration, modifications du rythme, accélération, ralentissement, arrêt des mouvements respiratoires comme d'origine bulbaire; et en effet, l'excitation de certaines parties du bulbe de certains nerfs qui en partent peuvent faire naître ces troubles à volonté. Mais il ne faudrait pas en inférer que c'est là le point d'origine habituel de ces troubles et surtout leur seul point d'origine. Il doit suffire, pour s'en convaincre, de se rappeler les expériences faites avec la poudre de lycopode. Cette poudre est certainement sans propriété toxique; elle n'a qu'une action mécanique, et, de plus, les grains sont assez volumineux pour qu'ils ne puissent pas traverser le réseau capillaire des animaux supérieurs. Or, nous l'avons vu, il suffit de faire arriver cette poudre dans le système capillaire du poumon, en l'injectant sur un point quelconque du système veineux général, pour arrêter instantanément

la respiration ; et cependant, je viens de le dire, vu le volume de ces grains, nous savons qu'aucun d'eux ne dépasse les capillaires pulmonaires et ne va se mettre en contact avec le bulbe. Cette poudre n'a donc pu agir que sur les capillaires ou sur les éléments périphériques dont ils assurent l'irrigation.

J'ai déjà donné, du reste, l'explication de cette mort. La suppression ou du moins le trouble de la circulation capillaire du poumon a pour conséquence la suppression de la sensibilité de la surface des voies respiratoires ; et le réflexe respiratoire se trouve ainsi arrêté à son point initial. La mort, dans ce cas, est donc d'ordre exclusivement périphérique.

Dans ce cas, nous avons arrêté les mouvements respiratoires en supprimant la sensibilité respiratoire ; mais tout en restant dans le domaine périphérique, nous pouvons arrêter ces mouvements autrement. Il suffit pour cela d'injecter la même poudre, non plus dans le système veineux général, mais par le bout central de la carotide primitive gauche. Les mouvements respiratoires s'arrêtent également subitement, et l'animal succombe. Or, que s'est-il passé ? La poudre de lycopode, lancée avec une certaine force, a triomphé de la pression artérielle dans la première partie de l'artère carotide ; en arrivant dans l'aorte ses grains se sont mêlés au sang, et ils se sont répandus avec lui dans ses différentes branches, parmi lesquelles se trouvent celles qui alimentent la plupart des muscles concourant à la respiration. Or, nous le savons par nos injections de

la même poudre dans les artères des membres inférieurs, la suppression de la circulation musculaire supprime la contractilité et jette les muscles dans la résolution. Les muscles de la respiration, sous l'influence de l'injection de cette poudre inerte dans les capillaires qui les arrosent, sont donc paralysés ; et la respiration s'arrête par défaut de leur contraction. Ici, le réflexe respiratoire est arrêté à son point terminal, à la fibre musculaire. Mais, de même que dans le premier cas, la cause de cet arrêt de la respiration est d'ordre périphérique.

Je pourrais en fournir bien d'autres exemples, tel que celui de la fonction glycogénique du foie, dont le réflexe a bien son centre sur le plancher du 4e ventricule, mais dont le point initial se trouve à la surface pulmonaire, et dont il suffit de supprimer la sensibilité pour voir disparaître cette fonction.

Or, si de nombreuses manifestations d'apparence centrale sont d'ordre périphérique, s'il en est ainsi pour des symptômes de l'importance du coma, il est évident qu'il doit en être de même pour de nombreux autres phénomènes, que nous considérons peut-être trop facilement comme d'origine centrale.

Entre l'intégrité complète, en effet, des fonctions sensitives et motrices et le coma, nous trouvons une série d'états intermédiaires, état obtus de la sensibilité, parésie musculaire, engourdissement : et je ne vois pas pourquoi la nature périphérique de ces symp-

tômes serait moins facilement admise que celle du coma. Et, de même, pour les troubles de la respiration et de la fonction glycogénique. Si l'arrêt de la respiration et la suppression de la glycogénie peuvent être périphériques, je ne vois pas de raison pour que les troubles de la respiration et ceux de la glycogénie, quels qu'ils soient, ne puissent pas l'être également.

Or, ces considérations, je tiens à le dire immédiatement, n'ont pas seulement un intérêt théorique. Je leur crois, au contraire, une portée clinique des plus importantes. Elles nous conduisent à concevoir de nombreuses manifestations d'apparence centrale, comme dépendant exclusivement de la périphérie; et pour mettre encore plus de précision dans ma pensée, comme dépendant du *milieu intérieur* dans lequel baignent les divers éléments.

Les substances pouvant agir sur ces éléments ne viennent pas seulement de l'extérieur; elles peuvent aussi se former dans l'organisme. Elles peuvent n'être que des produits ordinaires de la désassimilation de tel ou tel tissu, mais dont l'élimination est gênée et qui s'accumulent en trop grande quantité. Elles peuvent être constituées par des produits se présentant sous la forme ordinaire de leur entrée dans le milieu intérieur, telle que les peptones, mais s'arrêtant dans leur évolution; ou bien enfin elles peuvent résulter d'une fonction altérée ou incomplète, donnant lieu à des produits exceptionnels. Or, dans tous ces cas, il est fréquent de voir une série de troubles dépendant surtout des éléments nerveux périphériques, qui paraissent le

plus sensibles à ces divers agents, se montrer et faire croire qu'il s'agit de troubles ayant leur cause dans une altération des centres nerveux ; et cependant il ne s'agit que d'une simple modification du milieu intérieur, à laquelle quelques conseils d'hygiène peuvent remédier. Que de neurasthénies, que de troubles cardiaques et pulmonaires sont dans ce cas ! C'est là un fait dont la pratique m'apporte des preuves tous les jours.

CHAPITRE XXXIV

Anesthésie locale et générale — Antithermie.

Comme on l'a vu dans les expériences précédentes, nous avons pu produire l'anesthésie locale par des procédés en apparence les plus divers.

Nous l'avons obtenue par la *compression de l'artère*, c'est-à-dire en supprimant la circulation d'une manière complète; puis nous l'avons obtenue également en ne supprimant la circulation qu'en partie, c'est-à-dire surtout la circulation des petits vaisseaux, à l'aide de la *poudre de lycopode* injectée dans les artères. Il en a été de même avec la *cocaïne* et la *quinine*, injectées à un titre leucocyticide par la même voie.

Mais, de plus, en nous servant de la voie hypodermique, nous avons pu l'obtenir avec la cocaïne, avec le froid, la chaleur, le bromhydrate neutre de quinine, et enfin avec le bichlorure de mercure.

Or, nous avons pu le voir aussi, ce fait ressort de ces expériences, que, quel que soit l'agent employé, et quelle que soit la voie utilisée, c'est toujours par le même mécanisme que l'anesthésie a été obtenue, c'est-

à-dire par la suppression de la circulation au moins dans les petits vaisseaux. Or, comme je l'ai établi en résumant ces expériences, dans aucune d'elles, c'est par une action directe sur les extrémités sensitives que l'anesthésie a été produite. Si, d'une part, en effet, cette objection se présente à l'esprit pour la cocaïne, elle perd déjà beaucoup de sa valeur quand il s'agit du bromhydrate neutre de quinine et du bichlorure de mercure, et elle tombe d'elle-même quand il s'agit de la compression artérielle et de la poudre de lycopode.

Tous ces procédés divers d'obtenir l'anesthésie locale, relèvent donc d'un seul et même mécanisme : la suppression ou la grande diminution de la circulation des petits vaisseaux. Or, il n'est pas difficile d'établir des analogies avec les autres anesthésiques locaux connus, tels que les mélanges réfrigérants, le chlorure de méthyle, le chlorure d'éthyle, les éthers, la morphine, le gaïacol, l'acide phénique et même l'électricité.

Les quatre premiers, les mélanges réfrigérants, le chlorure de méthyle, le chlorure d'éthyle, ainsi que les éthers sulfurique et acétique en pulvérisation, nous le savons, n'agissent que par le refroidissement ; et par conséquent il y a tout lieu de supposer que leur mécanisme est le même que celui des injections sous-cutanées d'eau froide.

Pour la morphine, mes expériences m'ont démontré ce fait qui est tout en faveur du même mécanisme, que ce n'est guère qu'au titre de 1 p. 100, que ce corps donne subitement la forme sphérique à nos leucocytes ;

et que même à 0gr.50 il ne la leur donne que lentement. Or, la pratique nous a également appris que les injections hypodermiques de morphine ne sauraient être beaucoup plus étendues sans perdre de leur efficacité. Nos formulaires, en effet, n'en contiennent pas qui soient au-dessous de 1 p. 100; et la plupart sont plus concentrées. La morphine, de même que les divers réfrigérants, n'agirait donc qu'en donnant la forme sphérique aux leucocytes, et en entravant ainsi la circulation dans les petits vaisseaux. Enfin, si le mode d'action du *gaïacol* et de l'acide *phénique*, nous est encore inconnu, mes expériences sur l'électricité m'ont prouvé qu'il suffit d'un courant de quelques milliampères pour tuer brusquement nos leucocytes d'une mince couche de sang. De sorte que, sans que le même mécanisme soit démontré pour cet agent, les expériences faites jusqu'à présent le rendent jusqu'à un certain point probable.

Aussi, de tous ces faits et considérations, nous arrivons à ces hypothèses :

1° *Qu'il est possible, qu'il est même probable qu'il existe des anesthésiques locaux devant cette propriété à une action élective sur les terminaisons nerveuses sensitives*; *mais que, jusqu'à présent, cette propriété n'a été constatée chez aucun des anesthésiques que la pratique a consacrés*;

2° *Qu'au contraire, tous ceux dont le mode d'action est connu, produisent l'anesthésie par un autre mécanisme, qui, quel que soit le procédé, reste le même pour tous : la diminution de la circulation des petits vaisseaux*;

3° *Enfin que, vu cette relation constante entre la diminution de la circulation des petits vaisseaux et l'anesthésie, il est probable que toute cause qui, par un procédé quelconque, arrêtera cette circulation ou supprimera ses effets, pourra produire l'anesthésie.*

Ce mode d'action de certains anesthésiques locaux étant ainsi rendu probable, cette pensée se présente naturellement à l'esprit : ce mécanisme est-il applicable aux anesthésiques généraux ?

Mes expériences ne sont pas encore complètes sur ce point; mais il me semble que les résultats auxquels je suis déjà arrivé méritent d'être connus.

L'anesthésie générale peut se présenter dans deux séries de conditions différentes : les unes thérapeutiques, les autres toxicologiques. Or, je dois le dire, ces deux ordres de faits qui, tout d'abord, paraissent si éloignés, se rapprochent non seulement au point de vue de la symptomatologie, mais nous allons le voir probablement aussi, au point de vue de leur mécanisme.

Les principaux agents auxquels la thérapeutique jusqu'à présent ait eu recours pour produire l'anesthésie générale sont : le chloroforme, l'éther sulfurique, le protoxyde d'azote et le bromure d'éthyle; et parmi ceux relevant de la toxicologie ou de la clinique figurent le froid, la chaleur, l'oxyde de carbone, l'azote et l'acide carbonique.

Signalons d'abord ces deux faits avant d'aller plus loin. Le premier, c'est que cette division n'est pas si

tranchée qu'elle n'admette de nombreux points de contact. C'est ainsi que l'acide carbonique, que nous plaçons parmi les anesthésiques toxiques, a pu être employé comme agent thérapeutique ; et que tous les agents thérapeutiques peuvent facilement devenir toxiques.

Le second, c'est que nous retrouvons, parmi les agents susceptibles de produire l'anesthésie générale, quelques-uns de ceux que nous avons déjà vu jouir de la propriété de l'anesthésie locale, tels que le froid, la chaleur, l'éther, etc., etc., et que, de là, il me semble, naît cette présomption que c'est peut-être par le même mécanisme qu'ils agissent dans l'un et l'autre cas.

Ceci dit, cherchons à pénétrer le mécanisme général de ces divers agents, et étudions ceux dont le mode d'action nous est connu.

Ce mode d'action nous est déjà démontré, je l'ai dit, pour quelques-uns d'entre eux, et, de ce nombre, sont surtout la chaleur et le froid. Nous savons, en effet, par nos expériences, que l'anesthésie générale se montre chez la grenouille aux températures de 37 à 39°, c'est-à-dire aux mêmes températures qui donnent la forme sphérique à ses leucocytes; et qu'il en est de même du froid (1). Nous savons, comme je l'ai dit également, que ces températures basses et élevées ont une action élective sur les leucocytes, et que ces tem-

(1) Il est facile de voir expérimentalement que le froid, qui produit l'anesthésie générale chez les grenouilles, supprime la circulation des petits vaisseaux.

pératures, susceptibles de donner la forme sphérique aux leucocytes, n'ont d'action sur aucun autre élément de l'organisme. De sorte que pour ces deux agents, la cause de l'anesthésie générale reste sûrement la même que celle de l'anesthésie locale. Ces deux anesthésies sont dues à la forme sphérique des leucocytes, forme dont le résultat est de gêner, de diminuer la circulation dans les petits vaisseaux. Du reste, cette généralisation se comprend facilement. La suppression de la circulation dans les petits vaisseaux ayant pour résultat de supprimer la fonction des éléments anatomiques, on s'explique que cette diminution de la circulation s'opérant dans la totalité de l'organisme, l'anesthésie soit générale. Nous retrouvons donc ici exactement le même mécanisme que pour l'anesthésie locale, qui s'est seulement généralisé.

Je passe à un autre agent dont le mode d'action nous est également connu, l'*oxyde de carbone.*

En faisant respirer de l'oxyde de carbone mélangé d'air à un animal, et en surveillant attentivement ces inhalations, on arrive assez facilement, on le sait, à le faire vivre pendant un certain temps dans un état d'anesthésie générale, en tout comparable à celui que donne le chloroforme. Or, ici, nous savons aussi, depuis les remarquables travaux de Cl. Bernard, que ce gaz a une action élective sur les globules rouges, et que cette action consiste à mettre ces éléments dans l'impossibilité d'absorber l'oxygène. Comment expliquer l'anesthésie? Il me semble que le rappro-

chement le plus simple et le plus naturel peut nous conduire à cette explication.

En somme, quel est le résultat final de la suppression de la circulation, soit par la compression de l'artère, soit par l'injection d'une poudre inerte? N'est-ce pas la suppression des échanges entre le sang et les tissus, et notamment de ceux qui s'opèrent sous l'influence de l'oxygène? N'est-ce pas à ce même résultat, la diminution des échanges, que conduisent tous les moyens, froid, chaleur, cocaïne, quinine, bichlorure de mercure qui suppriment la circulation par l'intermédiaire des leucocytes?

Or, si c'est là le résultat final de ces divers procédés d'anesthésie locale, et même d'anesthésie générale par la chaleur et le froid, qu'y a-t-il d'étonnant à ce que nous voyons cette même anesthésie apparaître sous l'influence d'un agent qui, comme l'oxyde de carbone, supprime l'oxygène? Étant donné que l'anesthésie est la conséquence de la suppression des oxydations, ne devait-on pas supposer, au contraire, que toute cause qui, comme l'oxyde de carbone, supprime ces oxydations, doit produire l'anesthésie? Nous allons voir, du reste, que les faits cliniques et expérimentaux viennent à l'appui de cette hypothèse.

Je prends deux gaz inoffensifs pour l'organisme : l'azote et l'acide carbonique. Je les fais respirer à un animal; et, de même que pour l'oxyde de carbone, j'arrive à produire avec chacun d'eux une anesthésie générale. Or, que s'est-il passé? Il me semble que

l'explication suivante se présente tout naturellement. Ces gaz ont pénétré dans le torrent circulatoire ; peu à peu, et d'une manière graduelle, ils ont remplacé l'oxygène. Celui-ci s'est épuisé, et lorsque sa quantité est devenue trop faible pour suffire aux échanges avec les éléments histologiques, ces éléments, et parmi eux ceux qui ont le plus besoin de ces échanges, les terminaisons sensitives, n'ont plus pu remplir leur fonction, et l'anesthésie a apparu.

Ainsi donc, nous le voyons, sans que le problème de l'anesthésie soit résolu, ces faits, il me semble, viennent cependant jeter un certain jour, au moins sur une partie de son action intime.

Ils tendent à nous faire comprendre son mécanisme, et, peut-être mieux que jamais, nous permettent de l'envisager dans son ensemble. Grâce à eux, en effet, nous pouvons nous élever à une hypothèse générale qui touche à l'intimité de ce mécanisme. Compression artérielle, embolies inertes, embolies leucocytiques, qu'elles soient le résultat d'agents physiques ou chimiques, gaz inertes, etc., tous ces procédés seraient anesthésiques parce que tous suppriment les oxydations. Leur action s'exerce-t-elle localement? nous avons des anesthésiques locaux. Leur action, au contraire, s'exerce-t-elle sur la totalité de l'organisme? nous avons des anesthésiques généraux.

Ces faits, je l'espère, nous faciliteront l'étude des anesthésiques généraux. Je me réserve, du reste, de

traiter cette question dans un travail ultérieur; mais dès maintenant, je puis dire que, jusqu'à présent c'est toujours, il semble, par un des procédés ci-dessus que leur mode d'action peut être expliqué.

Enfin, qu'il me soit permis de faire remarquer en terminant ce qui a trait à l'anesthésie, que, de même que nous l'avons vu précédemment, pour tous les anesthésiques que j'ai étudiés, malgré les apparences d'une action centrale, l'anesthésie a toujours été d'ordre périphérique. De sorte que, aussi bien au point de vue pathologique qu'au point de vue toxicologique et thérapeutique, nous voyons grandir l'intérêt qui s'attache à l'étude des phénomènes de cet ordre, et à celle qui s'y trouve liée d'une manière si intime, c'est-à-dire celle des propriétés électives des divers agents physiques, chimiques ou microbiens sur les divers éléments.

Je veux me contenter, ici, de signaler le rapprochement qui s'impose entre les *anesthésiques* et les *antithermiques*. Je me propose de traiter cette question dans l'étude du *coup de froid*, où elle trouvera mieux sa place. Mais, dès maintenant, ce rapprochement est si naturel qu'il me paraît difficile de ne pas le faire.

La chaleur produite par tout organisme vivant est le résultat des échanges chimiques s'opérant au sein de ses tissus; et la quantité de cette chaleur est proportionnelle à ces échanges.

Ces échanges chimiques sont des plus variables; ils

se passent ou peuvent se passer entre tous les tissus et toutes les substances chimiques de cet organisme ; mais il paraît incontestable que, parmi ces échanges, ce sont ceux qui se font sous l'influence de l'oxygène qui sont le plus considérables ; et, par conséquent, il est logique de considérer les oxydations comme la source la plus importante du calorique animal.

Pour que ces oxydations s'opèrent, il est indispensable que la circulation porte l'oxygène au contact de ces tissus. Or, le système circulatoire étant fermé, il est évident que c'est à travers la paroi des vaisseaux que ces échanges se font, et surtout à travers la paroi des capillaires qui sont évidemment les plus favorables aux échanges exosmo-endosmotiques. Cela étant, il paraît également logique d'admettre que la quantité de ces échanges sera d'autant plus grande que la surface exosmo-endosmotique sera plus étendue, ou que par un autre procédé quelconque la quantité d'oxygène mise en contact avec les tissus sera plus considérable.

Deux modifications de la circulation paraissent donc pouvoir augmenter ces échanges : la vaso-dilatation et son accélération.

Par contre, toute modification qui diminuera les échanges, par quelque procédé que ce soit, me paraît devoir diminuer la quantité de chaleur produite par cet organisme. Or, les anesthésiques que nous venons d'étudier, tenant cette propriété de la diminution des oxydations, nous sommes donc conduits à cette présomption, qu'il est probable que beaucoup d'anesthésiques sont en même temps des antithermiques.

Ces deux propriétés, au moins pour les anesthésiques que j'ai étudiés, me paraissent liés d'une manière inséparable, puisque la première ne peut exister sans la seconde. L'anesthésie ne peut se produire qu'à la condition de diminuer les échanges; et l'on ne peut diminuer les échanges sans diminuer la production de la chaleur (1). Théoriquement donc, tout au moins, ces

(1) Comme on vient de le voir dans ce rapide aperçu, en parlant des anesthésiques, j'étais arrivé aux antithermiques. Or, j'ai été heureux de constater qu'en suivant une voie inverse, le Dr Laborde a été conduit au même résultat. En étudiant les antithermiques, il est arrivé aux anesthésiques. Sa conclusion est que « tout antithermique vrai est un analgésique » (Congrès de médecine de Bordeaux. — *Antithermiques analgésiques*, p. 326); et comme il avait déjà établi que tout analgésique est anesthésique, cette conclusion s'en dégage, que tout antithermique est plus ou moins anesthésique. Or, les considérations que je viens d'exposer m'avaient conduit à la même conclusion renversée : qu'il est probable qu'au moins la plupart des anesthésiques sont antithermiques.

Je suis heureux, je le répète, que mes conclusions se trouvera d'accord avec celles de ce physiologiste distingué. Il est vrai que nous différons pour l'explication. Pour lui, anesthésie et antithermie sont centrales ; et ce qui fait leur coexistence dans les mêmes agents, c'est que les *centres sensitifs et thermiques*, pour me servir de son expression, *sont superposés*. Pour moi, au contraire, au moins pour les agents que j'ai étudiés, l'anesthésie et l'antithermie sont d'ordre périphérique. J'ai cru trouver leur explication, en effet, dans un phénomène se passant au sein des tissus : la diminution des oxydations. Je me suis, du reste, déjà expliqué à ce sujet, et ce n'est pas ici le lieu d'y revenir. Mais quelle que soit l'explication, ce fait en lui-même n'en reste pas moins établi, et c'est, je crois, le point le plus important : que la propriété antithermique et la propriété anesthésique sont liées l'une à l'autre.

Quant aux explications, quelque éloignées qu'elles paraissent, elles ont sûrement de nombreux points communs, et peut-être qu'elles ne s'excluent pas.

deux propriétés, anesthésie et antithermie, me paraissent devoir être souvent liées l'une à l'autre; de sorte qu'il est probable que les divers mécanismes qui conduisent à la première doivent aussi conduire à la seconde. On devrait donc pouvoir produire l'antithermie :

1° En diminuant le calibre des vaisseaux comme le fait la cocaïne et le froid (1);

2° En restreignant le champ des échanges, comme le font les thromboses leucocytiques, qui suppriment

(1) Dans des expériences faites sur les *antithermiques* les plus employés par la clinique à cette époque (aconit, ipéca, digitale, alcool, quinine et émétique) et communiquées à la Société de thérapeutique de France, en 1881, je m'étais servi du sphygmographe pour étudier leur action; et j'avais été frappé de ce fait que tous les agents pouvant être antithermiques, augmentent la tension sanguine, c'est-à-dire sont vaso-constricteurs. Ce fait m'avait même paru si général que j'avais été conduit à supposer que c'est peut-être par cette vaso-constriction, qui, forcément, restreint la surface des échanges, que ces divers agents sont antithermiques. Ma conclusion générale était donc qu'il est probable que tout agent qui augmente la tension sanguine est antithermique. Je cite ce passage de mes conclusions :

« Le premier fait auquel je fais allusion, c'est que tous les » mouvements fébriles, quelles que soient leur durée et leur » intensité, s'accompagnent toujours d'un abaissement de la » tension sanguine. C'est ce que prouve, outre la fréquence du » pouls, l'étude des tracés sphygmographiques.

» Le second fait est celui-ci : que tous les antithermiques » agissent sur la circulation générale et augmentent la tension » sanguine; de sorte que le retour de la tension sanguine et » celui de la chaleur à leur état normal s'opèrent toujours » simultanément. Il me paraît donc logique de conclure que ces » faits sont liés l'un à l'autre. »

Comme on le voit, cette idée de l'antithermie, due à la diminution des échanges par la vaso-constriction, se trouve confirmée par les faits précédents, qui, de plus, il est vrai, nous font comprendre le mode d'action des antithermiques, d'une manière plus générale.

la circulation dans certains capillaires ou la diminuent dans les petits vaisseaux ;

3° En diminuant la quantité d'oxygène mise à la disposition des tissus, comme le font les inhalations de chloroforme, d'acide carbonique, d'azote, etc.

Je le répète, ce ne sont là encore, que des vues théoriques. Mais il m'a paru utile de les faire connaître, et d'établir ainsi le rapprochement que la thérapeutique expérimentale conduit à faire entre deux groupes d'agents si importants.

CHAPITRE XXXV

Considérations pratiques.

Par *la voie stomacale,* la cocaïne doit être administrée en solution assez étendue pour ne plus être rapidement leucocyticide.

Chez l'homme, elle jouit de cette propriété, nous l'avons vu, jusqu'au titre de 0g.25 à 0g.20 environ, pour 100, ce qui donne pratiquement 1 pour 500.

Elle ne devra être prise également que par doses fractionnées, de telle manière que sa pénétration dans le sang se fasse lentement, et que grâce aux mouvements incessants de ce liquide, elle puisse se mêler à lui d'une manière uniforme.

A ces deux conditions, je pense que la cocaïne pourrait être portée à des doses assez élevées et sûrement plus élevées que celles auxquelles ont cru devoir s'arrêter les divers formulaires.

La tolérance de ces doses assez élevées nous est prouvée, du reste, par les populations cocaïnophages. Or, qu'on le remarque, les procédés employés par ces peuples remplissent les deux conditions ci-dessus : la

chique de coca ne cède la cocaïne que lentement, et, par conséquent, en solution étendue.

Administrée à des doses relativement élevées, vu la connaissance que nous avons maintenant de son mode d'action, j'en suis convaincu, cet agent pourrait trouver de nombreuses indications.

On l'a considéré comme un antidéperditeur ; et il est bien probable que l'expérimentation et la clinique pourront confirmer cette opinion. Il me paraît, en effet, logique d'admettre qu'étant donné qu'il peut diminuer la circulation capillaire, il puisse en même temps diminuer les échanges. Or, si je ne vois pas jusqu'à présent une grande utilité à diminuer les échanges en état de santé, il n'en est pas de même à l'état de maladie.

Tout fait supposer maintenant que l'augmentation de la température pendant la fièvre est due à la vaso-dilatation, laquelle vaso-dilatation entraîne l'exagération des échanges ; et, cela étant, ne devrait-on pas accueillir avec faveur un agent qui viendrait ainsi diminuer les échanges par sa double action vaso-constrictive et leucocytique ?

La cocaïne, à cet égard, serait donc un véritable antithermique. Nous savons, du reste, que lorsque son intoxication est générale, elle s'accompagne toujours d'un grand refroidissement.

Toutefois, je m'empresse de le dire, il ne faudrait pas oublier dans ces tentatives, son action déprimante sur le leucocyte, action déprimante qui me semble

devoir la faire exclure souvent, quand il s'agit d'une affection microbienne.

C'est à l'expérimentation et surtout à la clinique, du reste, qu'il appartient de juger ces questions en dernier ressort.

Quand on administre la cocaïne en *injections hypodermiques* et comme anesthésique, il faut également descendre jusqu'aux limites des doses immédiatement leucocyticides.

Le but à atteindre est le suivant : *injecter la cocaïne à un titre suffisant pour qu'en se mêlant aux liquides de l'organisme, elle soit à un titre tel quelle donne assez rapidement la forme subglobuleuse aux leucocytes sans leur faire perdre leur adhérence.*

Pour se guider, il faut se rappeler que la limite inférieure des titres subitement leucocyticides est de 0g.25 à 0g.20 pour 100; et que l'on peut encore obtenir la forme subglobuleuse avec des titres de 0g.15 et même 0g.10 pour 100. Ces derniers titres, me paraissent pour l'homme sûrement inoffensifs ; et, cependant, à la condition de prolonger le contact, je les crois suffisants pour produire l'anesthésie. Les leucocytes du lapin, en effet, nous l'avons vu, sont au moins deux ou trois fois moins sensibles à la cocaïne que les nôtres; et cependant j'ai pu obtenir l'anesthésie complète avec la solution à 0g.25 pour 100.

A la condition, du reste, d'employer des solutions ne dépassant pas 0g.15 pour 100, on pourra injecter de plus grandes quantités de solution ; et cela sans aucun

danger, ce danger ne pouvant que diminuer par le mélange de la solution, même avec le sang, puisque par ce mélange le titre de la solution diminue.

On ne saurait ainsi être préoccupé par la question de la quantité injectée. On sait combien l'organisme est tolérant pour la cocaïne. En solution étendue, et en le faisant pénétrer lentement, comme le comporte une série d'injections hypodermiques, je suis convaincu qu'on pourrait atteindre au moins 0g.25 de cocaïne sans produire le moindre accident.

Mes expériences, en me prouvant la propriété anesthésique des injections hypodermiques d'eau froide, m'ont également montré le danger qu'il pourrait y avoir à faire les injections de cocaïne à une température au-dessous de 10°. Leur efficacité se trouverait ainsi augmentée, mais aussi leur danger. Pour obtenir une action toujours uniforme avec la même solution de cocaïne, il faut donc l'injecter toujours à notre température normale ou à celle de l'animal.

Enfin, en terminant, je me permets de rappeler les expériences établissant les propriétés anesthésiques des injections hypodermiques d'eau chaude, d'eau froide, de quinine, de bichlorure de mercure, et aussi d'appeler l'attention sur les applications que la pratique pourrait en faire. Je rappelle surtout la conclusion à laquelle ces expériences m'ont conduit :

Que tout agent capable de donner la forme sphérique aux leucocytes, dans les mêmes conditions où il peut donner cette forme aux leucocytes, est anesthésique.

C'est là, on le voit, une loi qui embrasse tous les agents jouissant d'une action élective sur les leucocytes.

Mais, de plus, les considérations dans lesquelles je suis entré, relativement aux anesthésiques généraux, peuvent désormais nous permettre d'élargir cette loi. Nous avons vu, en effet, qu'en dehors d'une action élective sur les terminaisons sensitives, action qui n'est encore démontrée pour aucun anesthésique connu, il suffit de supprimer les oxydations pour produire l'anesthésie. Nous pouvons donc dire désormais :

Que tout agent physique, chimique ou microbien, qui par un procédé quelconque est capable de supprimer les oxydations, peut, dans les mêmes conditions, produire l'anesthésie.

Cet agent exerce-t-il son action sur une région seulement? il sera un anesthésique local. L'exerce-t-il, au contraire, sur la totalité de l'organisme? il devient un anesthésique général.

Mais, ai-je besoin de le dire, ce ne sont là que des vues générales et encore théoriques. Il doit rester bien entendu, en effet, que si la pratique voulait expérimenter soit les agents que j'ai signalés soit ceux que ces lois peuvent faire découvrir, il faudrait non-seulement s'inspirer des expériences qui ont fait constater leurs propriétés pour fixer les règles de leur emploi, mais que dans ces cas, la clinique devra rester seul et dernier juge de l'utilité de leur administration.

Il n'est pas impossible que ces lois nous fassent un jour connaître de nouveaux agents anesthésiques.

Comme ces expériences l'ont démontré, on peut mourir sous l'influence de la cocaïne par deux mécanismes différents. Dans l'un, la cocaïne pénètre dans le système circulatoire à un titre non leucocyticide, et la mort n'arrive que lorsque la cocaïne absorbée est en quantité suffisante dans le sang pour donner à la totalité des leucocytes une forme subglobuleuse. C'est ce qui a lieu lorsque la cocaïne est ingérée à une forte dose par la voie stomacale. J'ai désigné ce cas, on le sait, sous le nom de *mort par saturation*. Dans l'autre, au contraire, la mort est due à la suppression de l'acte respiratoire, qui, elle-même, reconnaît pour cause la suppression de la sensibilité de la surface pulmonaire. Les leucocytes emboliques, en supprimant les échanges du tissu pulmonaire, suppriment sa sensibilité à son excitant naturel ; et, le réflexe respiratoire étant ainsi suspendu dans son acte initial, la respiration s'arrête : c'est la mort par *embolie pulmonaire*. Mais, si les deux genres de mort peuvent être obtenus dans toute leur netteté dans le domaine expérimental, je l'ai dit, il se peut que dans la clinique les deux se combinent, et que, par exemple, après l'injection d'une quantité assez considérable de cocaïne par la voie stomacale, quantité devant entraîner la mort ou des accidents par saturation de l'organisme, on observe également des troubles plus marqués du côté des organes de la respiration.

Toutefois, tout en admettant la possibilité de ces cas mixtes, je dois faire remarquer qu'ils doivent

se produire encore assez rarement. Toute la cocaïne absorbée, en effet, par l'estomac et l'intestin, passe par le système porte, si elle l'est par les veines, et par des ganglions si elle l'est par les lymphatiques.

Or, si je n'ai pas la preuve expérimentale que les ganglions lymphatiques peuvent arrêter les leucocytes ayant perdu leur adhérence, il me semble que cet arrêt doit au moins paraître probable, quand on sait que ces mêmes ganglions suffisent pour arrêter les microbes au moins momentanément. De sorte qu'il est probable que les ganglions arrêtent les leucocytes emboliques, comme le fait le système capillaire du membre inférieur ou du rein, quand on fait arriver la cocaïne par l'artère fémorale ou par le bout périphérique de l'artère rénale.

Quant aux embolies leucocytiques produites par la pénétration de la cocaïne dans les veines de l'estomac et de l'intestin, l'expérimentation m'a prouvé qu'elles sont rendues inoffensives par leur arrêt dans le foie.

Toutes ces veines, en effet, se jettent soit directement soit indirectement dans la veine-porte, dont les capillaires jouent le même rôle que les capillaires ordinaires.

J'ai pu injecter, on l'a vu, par une des branches de ce système, la cocaïne à 0g.10 par kilogr. de poids sans donner la mort à l'animal, et dans une autre expérience il n'a succombé qu'à la dose de 0g.16 par kilogr. de poids.

De sorte que, grâce aux capillaires hépatiques et aux ganglions lymphatiques, le danger des embolies pul-

monaires est évité. Ces embolies ne peuvent arriver jusqu'au poumon, après l'injection par la voie stomacale, que par les veines du pharynx et de l'œsophage, et, dans les cas où le toxique serait absorbé à un titre tel, qu'il conserverait sa propriété leucocyticide même après avoir traversé le foie, ce qui me paraît devoir être bien rare.

En nous en tenant aux conditions ordinaires, nous devons donc seulement envisager deux cas : la mort par saturation et la mort par embolies pulmonaires. Or, les expériences précédentes nous ont-elles fourni quelques indications pratiques relatives au traitement de ces deux genres d'accidents ?

Je ne puis jusqu'à présent que faire des hypothèses, et donner des indications qui devront être soumises à l'expérimentation d'abord, et ensuite à la clinique. Cependant, la pathogénie de ces deux genres d'accidents nous étant maintenant bien connue, il me semble que de cette pathogénie on peut conclure à quelques indications.

Je vais les passer en revue en les groupant d'après ces deux genres d'accidents, et en commençant par les accidents par embolie.

Dans ce cas, nous le savons, tout le danger est au poumon ; et ce danger vient de ce que les embolies, en supprimant les oxydations, arrêtent l'acte respiratoire à son point de départ. Or, il est évident que l'indication la plus nette qui se dégage de cette notion est la nécessité de la respiration artificielle quel que soit

le procédé que l'on emploie. Ce qu'il faut, c'est faire pénétrer dans le sang une quantité d'oxygène suffisante pour entretenir la vie des éléments histologiques ; sans cela, aux dangers de l'embolie pulmonaire se joindra bientôt celui de défaut de fonction de tous les éléments.

On emploiera donc les divers procédés de respiration artificielle, et celui qui me paraît répondre le mieux aux cas présents est celui des *tractions rhythmées de la langue.* Par le mécanisme que l'auteur du procédé a si bien mis en lumière, en effet, ces tractions provoquent les mouvements respiratoires qui ne sont plus provoqués par leur excitant naturel et arrivent à le remplacer. C'est, du reste, ce que l'expérience clinique a déjà démontré dans les mains du Dr Delineau (1).

Mais pendant combien de temps doit être continuée cette respiration ?

Deux cas peuvent se présenter. Il se peut que les leucocytes emboliques n'aient pas été tués par la cocaïne. Or, dans ce cas, on verra les accidents disparaître rapidement. En effet, la circulation, quoique faible, se faisant toujours, les leucocytes se trouvent bientôt dans un sang moins chargé de cocaïne, et ils ne tarderont pas à reprendre leur mobilité et leur souplesse. La perméabilité des capillaires pulmonaires se trouvera ainsi rétablie, et, avec cette perméabilité, la sensibilité

(1) *Tractions rhythmées de la langue,* par J.-V. Laborde, p. 35. — Félix Alcan ; Paris, 1894.

de la surface pulmonaire, ce qui rendra, dès lors, la respiration artificielle inutile.

Dans le second cas, lorsque les leucocytes emboliques auront été tués, l'intervention devra être plus prolongée. L'obstacle mécanique qu'ils constituent ne pourra disparaître que par leur désagrégation. Or, parfois, une heure et peut-être plusieurs heures seront nécessaires pour que cette désagrégation ait lieu. Mais je pense que, même dans ce cas, des résultats heureux pourront être obtenus.

La premiere indication sera donc la respiration artificielle; et celle-ci, je l'ai dit, a déjà pour elle la consécration de la pratique. Mais peut-être n'est-elle pas la seule. La cocaïne, en effet, agit en même temps, nous le savons, en contractant fortement les petits vaisseaux. Or, cette action étant connue, une autre indication en naît tout naturellement, c'est l'emploi des vaso-dilatateurs. En dehors de certaines substances jouissant de cette propriété, je dois citer la chaleur. Dans ces cas, ne serait-il pas avantageux de faire respirer de l'air à 40° ?

On sait, en effet, que cette température dilate ces vaisseaux et augmente la résistance des leucocytes à divers toxiques, parmi lesquels se trouve la cocaïne. Mais, bien entendu, c'est l'expérimentation et la clinique qui doivent juger de son utilité.

Enfin, peut-être pourrait-on employer avec avantage, dans ces cas, les divers agents augmentant l'énergie du cœur, lui permettant ainsi de triompher de certains obstacles qui lui résistaient jusque-là.

Ainsi : 1° Assurer les oxydations des éléments histologiques à l'aide de la respiration artificielle, en attendant que la sensibilité pulmonaire soit revenue ;

2° Faciliter la perméabilité des capillaires pulmonaires en agrandissant leur calibre par les vaso-dilatateurs et par les agents qui augmentent la résistance des leucocytes;

3° Enfin, faciliter également cette perméabilité par l'emploi des agents exagérant l'impulsion cardiaque, telles sont les trois indications principales qui ressortent de la pathogénie des accidents dans ce cas.

Je passe maintenant à l'examen de ceux que doit inspirer la pathogénie de la mort par saturation.

J'avoue que, dans ces cas, nous sommes bien moins armés, surtout quand déjà le malade est dans un état de mort apparente. Mais, heureusement, ces cas ne sont pas les plus fréquents ; et, dans de nombreux autres, la marche de l'intoxication est assez lente pour nous laisser quelque temps. Quelles sont, au moins dans ces cas, les indications auxquelles nous conduit la pathogénie de ces accidents ?

Jusqu'à présent, nous ne connaissons aucun agent qui soit l'antidote de la cocaïne pour les leucocytes. On sait, toutefois, que pareil antidotisme peut exister. Je l'ai fait connaître pour nos leucocytes, entre la pilocarpine et l'atropine(1). Si pareil antidotisme était dé-

(1) *Recherches sur les leucocytes* ; 6e fascicule, page 34. — Doin, Paris, 1892.

couvert pour la cocaïne, peut-être la clinique trouverait-elle là un moyen précieux.

Cependant, si nous ne connaissons pas d'agent neutralisant réellement l'action de la cocaïne sur les leucocytes, nous savons au moins que les températures élevées les rendent plus résistants à ce toxique. Or, ici, je l'ai dit, les leucocytes ne sont pas morts; ils ne sont qu'engourdis. Il ne sera donc pas indifférent, je pense, de soutenir et d'augmenter leur activité par la chaleur.

Je conseillerai donc, d'abord, de réchauffer le malade autant que possible, et cela autant par les moyens externes que par l'absorption de boissons chaudes.

Nous retrouverons, en plus, ici, comme dans le premier cas, l'utilité des agents vaso-dilatateurs; et la chaleur aura ainsi une double utilité. On pourra, en outre, s'adresser aux médicaments jouissant de la même propriété.

Il pourrait être également utile, dans ce cas, d'augmenter l'énergie du muscle cardiaque pour favoriser la circulation, qui, nous le savons, sous l'influence de la forme subglobuleuse des leucocytes est moins active.

Tenant compte que la toxicité de la cocaïne est proportionnelle non à la quantité contenue dans l'organisme, mais au titre auquel cette quantité met le sang, il me paraît indiqué de faire pénétrer dans le torrent circulatoire la plus grande quantité d'eau possible pour diminuer ainsi le degré de la solution sanguine. Les boissons abondantes agiront ainsi en dimi-

nuant la quantité de cocaïne contenue dans une quantité donnée de sang. Mais, en outre, ces boissons abondantes répondront à une autre indication tout aussi importante, celle de favoriser l'élimination du toxique. Cette élimination, du reste, pourrait être obtenue par trois voies, et toutes devront être employées.

a) Les purgatifs qui, en diminuant le plasma sanguin, débarrassent l'organisme d'une quantité proportionnelle de cocaïne; *b*) Les diurétiques qui augmentent l'élimination rénale; *c*) Enfin, les sudorifiques qui produiront du côté de la peau le même résultat que les diurétiques du côté des reins.

Pour comprendre de quelle efficacité peuvent être ces divers moyens, il doit suffire de se rappeler que, dans les cas d'intoxication que nous envisageons, les leucocytes ne sont encore que menacés par la cocaïne; et qu'il suffira de diminuer parfois légèrement la solution dans laquelle ils baignent pour modifier d'une manière sensible leur action sur la circulation. Ainsi, les indications qui semblent naître de la connaissance de la pathogénie de ce genre d'intoxication sont :

1° Maintenir l'activité des leucocytes par la chaleur ou par tout autre procédé conduisant au même résultat ;

2° Faciliter la circulation par les vaso-dilatateurs et et les excitants cardiaques ;

3° Diminuer les effets toxiques de la cocaïne en diminuant le degré de la solution dans laquelle les leucocytes sont plongés ;

4° Enfin, favoriser l'élimination par les purgatifs, les diurétiques et sudorifiques.

Dans ce qui précède, je n'ai eu en vue que la cocaïne. Mais il me paraît évident, qu'au moins dans leur ensemble, les mêmes indications sont applicables à tous les agents leucocyticides, et notamment à ceux qui sont solubles, tels que la quinine et le bichlorure de mercure. Il n'y aurait qu'à les modifier en s'inspirant de ce que leur propriété et leur pathogénie présentent de particulier.

Enfin, si nous passons aux anesthésiques généraux, comme je le ferai voir dans un autre travail, la plupart des indications que je viens de signaler pour l'intoxication par saturation leur sont applicables. Elles le sont même presque sans modification pour celui qui est le plus employé, le chloroforme. Du reste, cette analogie s'explique d'autant plus facilement que, nous le savons, cet anesthésique général a une action marquée sur les leucocytes, et que peut être c'est à cette dernière action que revient une partie importante de ses propriétés.

Le mode d'action des autres anesthésiques généraux, éther, bromure d'éthyle, etc., n'est pas assez connu pour pouvoir puiser des indications dans la pathogénie de leurs accidents. Quant aux gaz que j'ai cités à un point de vue théorique, comme pouvant produire l'anesthésie, et dont le mode d'action nous est connu, les indications qui naissent de ce mode d'action sont des plus nettes.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS 1

TRAVAUX SUR LE MODE D'ACTION DE LA COCAÏNE 11

CHAPITRE PREMIER. — Etude des éléments figurés du sang 17

CHAPITRE II. — Dimensions des capillaires 33

CHAPITRE III. — Toxicité de la cocaïne. Ses deux genres de mort 40

MORT PAR SATURATION

CHAPITRE IV. — Toxicité de la cocaïne pour l'homme et pour les éléments figurés de son sang 46

CHAPITRE V. — Action de la cocaïne sur le lapin et sur son sang 58

Chapitre vi. — Action de la cocaïne sur le cobaye et sur son sang..... 70

Chapitre vii. — Action de la cocaïne sur la grenouille et sur son sang..... 76

Chapitre viii. — Conclusions sur la mort par saturation..... 81

Chapitre ix. — Action comparée de la cocaïne sur les leucocytes, sur l'organisme, sur les muscles et sur les nerfs..... 85

Chapitre x. — Action de la cocaïne à doses non toxiques du vivant de l'animal..... 93

Chapitre xi. — Anatomie pathologique de la mort par saturation..... 89

MORT ACCIDENTELLE

Chapitre xii. — Accidents et mort sous l'influence de la cocaïne à petites doses..... 110

Chapitre xiii. — Action de la cocaïne en injections intra-veineuses et à un titre leucocyticide..... 119

Chapitre xiv. — Action de la poudre de lycopode en injections intra-veineuses..... 126

Chapitre xv. — Action des injections intra-veineuses de cocaïne à un titre non leucocyticide..... 131

Chapitre xvi. — Action de la cocaïne injectée dans les artères et le système-porte..... 135

Chapitre xvii. — Action comparée des agents non

leucocyticides donnés par les voies hypodermique, artérielle et veineuse..... 145

Chapitre xviii. — Action comparée du bromhydrate neutre de quinine selon qu'on le donne par la voie hypodermique, veineuse ou artérielle..... 154

Chapitre xix. — Anatomie pathologique de la mort accidentelle..... 161

Chapitre xx. — Résumé et conclusions..... 166

PROPRIÉTÉS ANESTHÉSIQUES

Chapitre xxi. — Propriétés anesthésiques. — Action de la suppression de la circulation totale et de la circulation capillaire sur la sensibilité et la contractilité..... 176

Chapitre xxii. — Action de la cocaïne en injections artérielles sur la sensibilité..... 182

Chapitre xxiii. — Action du bromhydrate neutre de quinine en injections intra-artérielles sur la sensibilité..... 185

Chapitre xxiv. — Action comparée de la cocaïne à des titres leucocyticides et non leucocyticides sur la production de l'anesthésie..... 188

Chapitre xxv. — Action comparée du bromydrate neutre de quinine à des titres leucocyticides et non leucocyticides sur l'anesthésie..... 192

Chapitre xxvi. — Action comparée de l'eau aux températures leucocyticides et non leucocyticides sur la production de l'anesthésie..... 196

Chapitre xxvii. — Action comparée du bichlorure de mercure à des titres leucocyticides et non leucocyticides sur la production de l'anesthésie..... 201

Chapitre xxviii. — Conclusions sur l'action anesthésique de la cocaïne..... 204

Chapitre xxix. — Rôle des leucocytes dans l'action de la cocaïne..... 205

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Chapitre xxx. — Titre. — Son importance en thérapeutique et en toxicologie..... 214

Chapitre xxxi. — Modes d'administration et doses.. 231

Chapitre xxxii. — De l'électivité ou spécificité..... 240

Chapitre xxxiii. — Importance du milieu intérieur. 246

Chapitre xxxiv — Anesthésie locale et générale. — Antithermie..... 254

Chapitre xxxv. — Considérations pratiques..... 267

Toulouse. — Imprimerie LAGARDE et SEBILLE, rue Romiguières, 2.

RD
86
C6M3

Maurel, E.
Cocaïne

BioMed

PLEASE DO NOT REMOVE
CARDS OR SLIPS FROM THIS POCKET

UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY